Tome XL 1947 Nos 1-2

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

IMP. [illegible] LIBRARY 13 JUN1947 Em. 59

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

SÉANCES DES 8 JANVIER ET 12 FÉVRIER 1947

MASSON ET Cie, EDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VIe)

LETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent normalement 10 fois
n, 3 semaines après chaque séance qui a lieu le 2e mercredi du mois.

PRIX DE L'ABONNEMENT : France, Colonies, 400 fr.; Etranger, 450 fr.

SOMMAIRE DES NUMÉROS 1-2

SÉANCES DES 8 JANVIER ET 12 FÉVRIER 1947

PRÉSIDENCE DE M. A. SICÉ

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 1

COMMUNICATIONS 5

et BRUMPT (L.). — Deux cas de typhus exanthématique survenus après un choc thérapeutique. Discussion sur l'incubation prolongée et la cause déclenchante 5

.) et LAJUDIE (P. de). — Traitement du pian par la pénicilline en suspension dans de l'huile d'olive 8

(P.) et SCHNEIDER (J.). — Traitement curatif du paludisme par divers sels du 3-méthyl-4 diéthylaminopentyl-amino-7-chloroquinoléine) (Nivaquine) 14

I.) et LAJUDIE (P. de). — Trypanosomiase et filarioses humaines d'importation en Guyane française. Taux d'infestation par *A. perstans* chez des tirailleurs sénégalais 17

MÉMOIRES 23

ER (A.). — La tryparsamide dans la trypanosomiase nerveuse. Echecs et dangers de traitements insuffisants. Quelques réflexions sur l'arséno-résistance 23

H.) et LAJUDIE (P. de). — Sur la filariose à *W. bancrofti* en Guyane française. La lymphangite endémique et l'éléphantiasis des pays chauds 49

SOMMAIRE DES PÉRIODIQUES DE PATHOLOGIE EXOTIQUE. XIII

QUARANTIÈME ANNÉE 1947 Nos 1-2.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 8 JANVIER ET 12 FÉVRIER 1947

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES (*)

SÉANCE DU 8 JANVIER 1947

PRÉSIDENCE DE M. A. SICÉ

BOIRON (H.), KŒRBER (R.) et CARRONIER (Mlle E.). A propos d'un cas de récurrente hispanico-africaine importé à Dakar. Transmission de *Spirochæta hispanica* par l'ornithodore et par le pou. — CHAUSSINAND (R.). Examens bactériologiques et leur interprétation dans la lèpre. — CHAUSSINAND (R.). Contribution à l'étude de la contamination lépreuse. — HÉRIVAUX (A.) et TOUMANOFF (C.). Epidémiologie de la peste à Saïgon-Cholon (1943). L'étude de la faune pulicidienne des rats dans ses rapports avec la transmission de la peste. — SAUTET (J.). A propos de la régression « spontanée » du paludisme.

(*) Les mesures de contingentement du papier de presse et l'importance des travaux que nous recevons nous mettent dans l'obligation de différer l'impression de certaines communications et de certains mémoires. Ces communications ou ces mémoires seront publiés dans les numéros à venir des Bulletins *dans l'ordre où ils auront été reçus*. Afin d'assurer une prise de date aux travaux ainsi reportés, ceux-ci sont mentionnés dans cette rubrique relative à l'ordre du jour des séances.

SÉANCE DU 12 FÉVRIER 1947

Présidence de M. A. Sicé

Bovet (D.), Decourt (P.), Schneider (J.) et Montézin (G.). Dans le paludisme aviaire de quelques dérivés synthétiques récemment introduits en thérapeutique, nivaquine, nivaquine-B, paludrine et métachloridine. — Girard (G.). Sur un point de terminologie. L'expression « peste selvatique ou sylvatique » est fondamentalement erronée. — Giroud (P.) et Jadin (J.). Diagnostic différentiel des typhus par l'agglutination des rickettsies. — Launoy (L.) et Jeanpierre (C.). Essais sur l'action préventive du diamidinodiphénoxypentane administré *per os* sur la trypanosomose expérimentale à *Trypanosoma equiperdum* du rat. — Livadas (A.) et Belios (B.). La campagne antimalarique de 1946 en Grèce. — Pick (F.). La mise en évidence d'un système vasculaire superficiel chez le trématode *Watsonius watsoni* (Conyngham, 1904), Stiles et Goldgerger, 1910. — Reynes (V.). Etude bactériologique des infections staphylococciques en Cochinchine. — Saheb (M.). Résistance apparente des porteurs de parasites à l'égard de la tuberculose. — Schneider (J.) et Mechali (D.). Traitement du paludisme. Etude de l'activité comparée de quatre nouveaux dérivés synthétiques.

COMMUNICATIONS

DEUX CAS DE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE SURVENUS APRÈS UN CHOC THÉRAPEUTIQUE. DISCUSSION SUR L'INCUBATION PROLONGÉE ET LA CAUSE DÉCLENCHANTE

Par A. JUDE et L. BRUMPT (*)

Diverses hypothèses ont été envisagées pour expliquer la conservation interépidémique du virus du typhus historique : le virus se conserverait chez le pou, dans le milieu extérieur ou chez l'homme.

On sait que la transmission du typhus n'est pas héréditaire chez le pou ; mais la longévité de certains de ces insectes faiblement infestés permettrait, pour Mosing (1936) la conservation du virus pendant un peu plus de 2 mois.

Pchenichnof et Raiker (1936) démontrent, dans des conditions expérimentales, que des poux neufs peuvent s'infecter en piquant à travers une peau souillée de déjections de poux virulentes. Ainsi le convalescent dont le sang n'est pas infectieux resterait longtemps dangereux par les poux qu'il véhicule.

Pour d'autres auteurs le virus se conserve dans les déjections sèches des poux. Starzyk, Fegjin montrent que la virulence persiste dans des déjections desséchées conservées en ampoules scellées, et à la glacière. Dans les conditions naturelles, en présence de la moindre humidité, le virus se montre très fragile ; pourtant Mosing, Blanc et Baltazard expliquent par ce mécanisme l'éclosion de la maladie de Brill et le typhus endémique.

La troisième hypothèse envisage la conservation du virus chez l'homme. Pour Ch. Nicolle et P. Giroud (1934), entre les recrudescences hiverno-vernales du typhus existerait une chaîne ininterrompue de formes frustes, voir même inapparentes. De fait, en Afrique du Nord, on trouve de telles formes cliniques de typhus, en été, chaque fois qu'on se donne la peine de les chercher. Cependant, un argument qui tend à restreindre l'importance épidémiologique des formes inapparentes est la quasi-impossibilité d'infecter des poux sur les formes légères du typhus (Mosing, 1938, Wohlrab et Patzer, 1944).

(*) Communication du 13 mars 1946.

D'après Zinsser, un ancien typhique peut présenter des années après sa première atteinte de typhus, une rechute fébrile rappelant le tableau initial, et lors de laquelle les poux peuvent s'infecter. Pour Sergent, Parrot (*Thèse Alger*, 1937) le typhus est le type des maladies à prémunition et des rechutes tardives surviendraient à l'occasion d'intercurrences : accès palustres, grippe, refroidissement. Cependant une rechute à échéance lointaine peut paraître paradoxale, alors que l'on n'observe pas de rechute à brève échéance comme dans le paludisme ou la fièvre typhoïde.

La vaste expérience du rapatriement n'est venue confirmer ni la thèse des rechutes, ni celle de la conservation du virus dans les déjections sèches de poux. La poudre D. T. T., excellent insecticide, mais non désinfectante, a permis de dissocier ce qui revenait aux rickettsies enrobées dans les déjections sèches de poux d'une part, au pou et à ses déjections fraîches d'autre part. A notre connaissance, on n'a pas observé de cas tardifs qui auraient été d'autant plus intéressants que la réinfection en France ne peut être invoquée.

La possibilité d'une incubation prolongée n'a jamais été envisagée pour expliquer la conservation interépidémique du virus chez l'homme. Cette hypothèse nous a été suggérée par les deux observations suivantes que nous avons relevées au début de septembre 1940 en Alger :

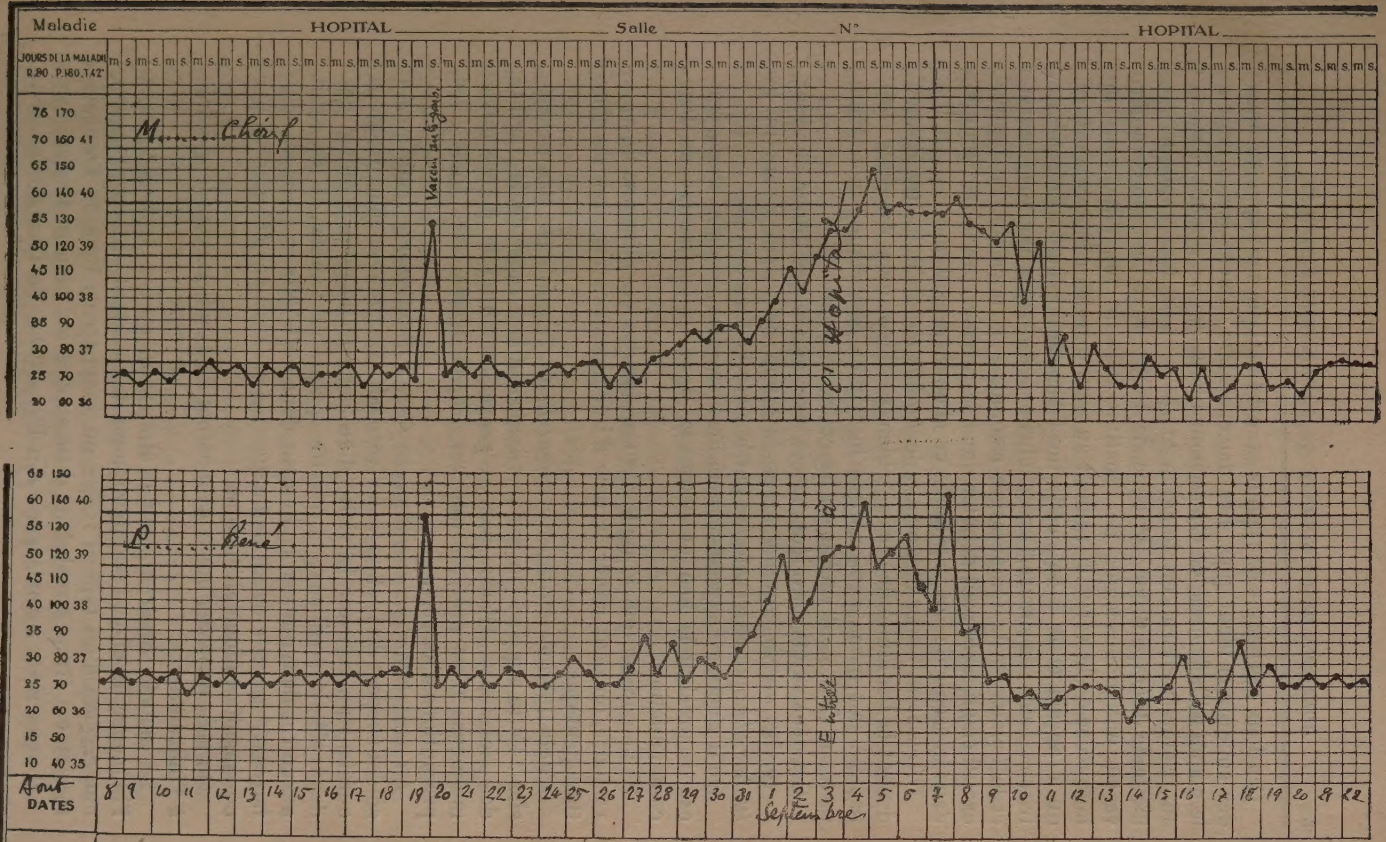
Observation I. — Le Français P... René, 20 ans, est hospitalisé au Service des Contagieux de l'Hôpital Maillot, le 3 septembre 1940 avec les renseignements suivants : « fièvre depuis cinq jours ; actuellement 39°, pouls à 100, langue saburrale, gargouillements de la fosse iliaque droite, rate palpable ».

Nous trouvons de plus, à son entrée dans le service, quelques taches de coloration rosée. Un hémodiagnostic pratiqué immédiatement montre l'absence d'agglutination T. A. B., *Abortus*, mais une agglutination positive du *Proteus* OX_{19}, qui est confirmée le lendemain par un Weil-Felix positif au 1/400. Le malade présente par la suite une courbe thermique assez désarticulée ; il n'a jamais eu de tuphos. La défervescence précoce a lieu le 9e jour. Une hémoculture, faite au moment de son admission à l'hôpital est demeurée stérile.

Observation II. — L'Indigène Nord-Africain M... Chérif, 26 ans, est hospitalisé le même jour avec les indications suivantes : « fièvre depuis 4 jours, actuellement 39° ; syndrome infectieux probablement d'origine intestinale ».

Il n'y a pas d'exanthème ; l'hémodiagnostic est négatif pour *Proteus* OX_{19}, T. A. B. et *abortus*. Les jours suivants un léger tuphos apparaît ; le Weil-Felix devient positif et la défervescence survient précocement le 12e jour. Une hémoculture faite au moment de l'entrée dans le service est restée négative.

Maladie _____ HOPITAL _____ Salle _____ N° _____ HOPITAL _____



Observations

Ces deux cas bénins de typhus exanthématique sont apparus dans des conditions identiques. Les deux soldats étaient isolés depuis le 7 août à l'infirmerie du Corps pour blennorragie. Soumis d'abord au traitement local, on imagina le 19 août de leur appliquer la méthode thérapeutique de choc de Poincloux. Une injection de vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur fut faite sous la muqueuse de la verge le 19 août au matin. Le soir la température du Français était à 40°, celle de l'Algérien à 39°6. Précédé de frissons, suivi de sueurs, l'accès fébrile ne dura que quelques heures et le lendemain la température retomba à la normale. Le typhus exanthématique devait débuter dans le premier cas le 12e jour et dans le second le 10e jour après ce choc thérapeutique.

Discussion. — Le diagnostic de *typhus murin* doit être discuté devant la bénignité de ces cas ; bien que l'isolement du virus n'ait pas été fait, nous pensons que le typhus historique, sporadique pendant l'été, peut revêtir un aspect aussi léger.

Ces deux sujets n'avaient pas été vaccinés ; on peut donc éliminer le *typhus murin vaccinal* après injection de vaccin vivant ou le *typhus chez un sujet vacciné* par le virus historique tué.

Qu'il s'agisse de typhus murin ou historique, le point important est de préciser le lieu et surtout la date approximative de leur contamination.

Si l'on admet que le typhus a une incubation moyenne de 10 à 12 jours, on peut situer la date d'infection vers l'époque du choc thérapeutique.

S'agit-il d'une *souillure accidentelle* de l'aiguille par des rickettsies ? Cette supposition est très improbable à cause de la fragilité des rickettsies. D'autre part ce genre inhabituel de piqûre intramuqueuse n'est pratiqué que par les médecins avec toutes les précautions d'asepsie.

La contamination aurait pu se faire à l'infirmerie, mais aucun soldat suspect de typhus ne s'y trouvait. De plus ces deux malades auraient pu recevoir la visite d'un porteur de poux : aucun des deux n'était pouilleux, et à cette époque de l'année, il n'y avait aucun cas de typhus en traitement dans les hôpitaux civils et militaires d'Alger ; le début de l'année 1940 n'avait pas été marqué par une manifestation épidémique.

On peut supposer que la contamination a eu lieu avant leur entrée à l'infirmerie.

Le malade Algérien était peut-être un ancien typhique ; sous l'influence du choc, l'état de prémunition cessant, il a pu présenter une *rechute* d'un typhus fruste ou inapparent. Pour le Français, récemment arrivé en Algérie, cette explication ne peut être admise.

Il nous reste à envisager enfin l'hypothèse de l'*incubation pro-*

longée. La durée d'incubation moyenne du typhus est pour Danielopolu de 8 jours, Ch. Nicolle 13 à 14, Cantacuzène 8 à 14, Clavero et Perez Gallardo 12 à 16. Les chiffres extrêmes sont pour Danielopolu 5 à 20, Ch Nicolle 7 à 22. Dans certains typhus murins vaccinaux, il semble que l'incubation puisse atteindre parfois 25 jours.

L'inégalité de la durée d'incubation dépend de la virulence de la souche et de la réceptivité du sujet. L'incubation est d'autant plus longue que le typhus est plus bénin. Le typhus d'Afrique du Nord étudié par Nicolle est incomparablement moins grave que le typhus de guerre observé par Danielopolu en Roumanie. La plupart des typhologues signalent que les incubations longues se rencontrent en fin d'épidémie, c'est-à-dire aux approches de l'été.

On insiste toujours sur les causes favorisant la réceptivité humaine comme la sous-alimentation, les carences vitaminiques, la dépression physique ou morale et surtout le froid. Par contre on n'ose pas affirmer nettement que l'homme soit moins réceptif en été. Nous pensons que la pullulation hiverno-vernale des poux n'explique pas entièrement la courbe saisonnière du typhus. Dans certaines populations comme celles d'Afrique du Nord, dans les prisons ou les camps de concentration, il persiste suffisamment de poux en été pour entretenir l'épidémie. Or, celle-ci s'arrête brusquement en mai-juin pour repartir l'hiver suivant si toute la population n'a pas acquis l'immunité.

Nous nous demandons si, à côté des formes frustes et des formes inapparentes il n'existe pas de véritables *formes latentes* du typhus exanthématique. Un sujet contaminé en été pourrait conserver des Rickettsies localisées dans quelques cellules endothéliales de l'organisme, celles qui correspondent par exemple à la porte d'entrée du virus : peau, muqueuses ou voies aériennes. Survienne un choc, une intercurrence, un refroidissement, l'équilibre est rompu, la barrière endothéliale est franchie et le typhus apparaît.

La possibilité d'incubation prolongée et le rôle déclenchant de certains facteurs surajoutés nous ont été suggérés par des observations enregistrées en Afrique du Nord pendant les mois d'été. Le seul foyer épidémique observé au mois d'août 1942 au Maroc dans la région d'Ouezzane avait été précédé par une recrudescence du paludisme. Au mois d'août également, un malade du docteur Higue avait été hospitalisé à Sidi-Slimane quelques jours avant son typhus pour un traumatisme important d'un membre inférieur. Au cours du rapatriement nous avons observé avec Maclouf le cas d'un déporté revenu en France depuis 25 jours dont le typhus était apparu 8 jours après la création d'un pneumothorax thérapeutique. Dans ces divers cas, le typhus n'apparaît pas immédiatement après le

choc mais après un intervalle qui correspond à la durée moyenne d'incubation du typhus.

Les faits d'incubation prolongée ne sont pas uniques en pathologie parasitaire. Dans les pays septentrionaux comme l'Angleterre, la Hollande et la Russie du Nord, la réalité des infections retardées à *Plasmodium vivax* est absolument démontrée par l'expérience et l'épidémiologie. Un sujet contaminé en automne voit apparaître les premiers accès au printemps suivant. On suppose que l'hématozoaire est resté à l'état de vie ralentie dans des cellules endothéliales.

Nous ne pouvons faire la preuve de l'incubation prolongée du typhus exanthématique car l'expérimentation nous est interdite. Pourtant l'accumulation de documents cliniques et épidémiologiques peut constituer un argument de présomption en faveur de cette hypothèse. Les observations ne doivent pas être recueillies en période épidémique où les cas se succèdent à une cadence telle que les nuances étiologiques passent inaperçues. Tout semble apparemment expliqué par la pullulation hiverno-vernale des poux. Beaucoup plus instructive est l'étude du typhus pendant la saison chaude. L'observation « au ralenti » permet d'analyser de plus près les circonstances de l'infection. De même l'étude du typhus est parfois plus fructueuse en dehors des pays d'endémie, c'est-à-dire dans des conditions où la réinfestation ne peut être invoquée.

En conclusion, bien que la preuve reste à faire de l'existence d'incubations prolongées du typhus, nous pensons que cette hypothèse apporte une explication possible de la question si controversée de la conservation du virus historique en période interépidémique.

TRAITEMENT PRATIQUE DU PIAN PAR LA PÉNICILLINE EN SUSPENSION DANS DE L'HUILE D'OLIVE

Par H. FLOCH et P. DE LAJUDIE (*)

L'action de la pénicilline sur *T. pertenue* a déjà été reconnue, mais a été bien moins étudiée que son action sur *T. pallida*.

Quoique nous soyons déjà bien armés contre le pian, notamment grâce aux arsenicaux, il nous a paru intéressant d'expérimenter la pénicilline contre cette affection en Guyane française où la maladie

(*) Séance du 10 avril 1946.

n'est pas rare, en particulier le long de la Route Coloniale n° 1 (1). Il est toujours utile d'enrichir notre arsenal thérapeutique, surtout par l'apport de médicaments peu ou pas toxiques comme le paraît la pénicilline, bien que quelques cas de sensibilisation à ce produit, dont un au moins grave (du type de la maladie sérique) (2), aient été récemment rapportés.

Si, en Guyane, nous ne rencontrons guère de pians arséno-résistants, il n'en est pas partout ainsi et, particulièrement dans ces cas, l'appoint d'un nouveau produit actif est d'importance.

A. M. da Cunha et ses collaborateurs (3) ont rapporté des résultats fort intéressants sur le traitement du pian par la pénicilline injectée à faibles doses (200 unités Oxford par injection). Les auteurs ont justifié cette posologie en faisant remarquer que les fortes doses recommandées et pratiquées en Amérique du Nord et en Europe dans le but de maintenir une concentration sanguine en pénicilline constamment au-dessus d'un certain niveau n'étaient pas toujours nécessaires et qu'il était possible d'obtenir des résultats favorables à l'aide de doses bien plus faibles dans certaines maladies (pneumonie, gangrène gazeuse, septicémies, etc...). De plus, ils ont commencé leurs essais à l'aide de pénicilline préparée en petites quantités à l'Institut Oswaldo Cruz.

La méthode, si elle est indiscutablement économique quant au nombre total d'unités Oxford employées (24.000 à 54.000), a par contre l'inconvénient d'exiger un long traitement de 20 à 45 jours (avec cure clinique en 12 à 25 jours), à raison d'une injection intramusculaire toutes les 4 à 6 heures, traitement pour le moins peu pratique pour le médecin comme pour le malade.

Ne disposant que d'ampoules de sel de sodium de pénicilline (Lilly) contenant chacune 100.000 unités Oxford, et étant donné le fait que les solutions de pénicilline en eau distillée, physiologique ou glucosée à 5 o/o perdent leur activité en 24-48 heures, même lorsqu'elles sont conservées au frigidaire, il nous était d'ailleurs impossible d'envisager l'emploi de la posologie indiquée par les auteurs brésiliens.

La pénicilline en solution aqueuse étant très rapidement excré-

(1) H. Floch et P. de Lajudie. Pian et ostéite hypertrophiante paranasale (Goundou) en Guyane française. *Publication n° 17 de l'I. P. de la Guyane*, juillet 1941.

(2) David E. Price, Donald J. Mc Nairy and Earl L. White. Severe asthma : delayed sensitization to penicillin. *J. A. M. A.*, vol. 128 (3), May 19, 1945, p. 183.

(3) A. M. da Cunha, F. Nery Guimaraes, A. E. Area Leao, Humberto Cardoso. Ensaios therapeuticas con penicilina. I et II. Bouba. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, t. 40 (2), 1944, p. 195 et t. 41 (2), 1944, p. 245.

tée dans les urines, il nous a paru intéressant, pour retarder autant que possible l'absorption, d'employer comme véhicule du produit actif de l'huile d'olive.

Il fallait encore être assuré de la conservation suffisamment longue de l'activité de la pénicilline dans l'huile d'olive. Nous avons vérifié que, après 10 jours de conservation au frigidaire (et il ne s'agit pas là d'une limite), le mélange était très actif *in vitro* contre les Staphylocoques dorés, contrairement aux solutions aqueuses de pénicilline.

Pour l'emploi thérapeutique, afin d'obtenir un mélange suffisamment homogène de pénicilline et d'huile d'olive préalablement stérilisée à l'autoclave, il est nécessaire, surtout la première fois, d'agiter assez longtemps (10 à 15 minutes) le flacon de pénicilline dans lequel l'huile est introduite par petites quantités jusqu'à un total de 10 cm^3 pour 100.000 unités Oxford ; chaque centimètre cube du mélange correspond donc approximativement à 10.000 unités de produit actif. Les premiers jours, d'assez volumineuses particules de pénicilline peuvent exister encore, mais elles passent avec suffisamment de facilité à travers la lumière d'une aiguille à injections intramusculaires ; toutes les injections que nous avons pratiquées dans les muscles ont été très bien supportées ; ces particules sont, de plus, certainement absorbées plus lentement que ne l'est une solution, et c'est là justement un des buts que l'on cherche à atteindre.

Ajoutons que de nombreuses méthodes ont été recommandées pour éviter la nécessité des réinjections fréquentes dans la conduite du traitement par la pénicilline (1). Certaines de ces méthodes visent à retarder l'excrétion rénale de la pénicilline : injection de « diodrast » ou d'acide paraaminohippurique. D'autres tendent à ralentir l'absorption locale : refroidissement du muscle au niveau de l'injection ; addition d'adrénaline à la pénicilline ; emploi d'une pénicilline colloïdale ; emploi comme véhicule d'un mélange d'huile d'arachides et de cire d'abeilles (cette dernière dans la proportion de 3 à 6 o/o), qui a donné des résultats favorables dans le traitement de la blennorragie au moyen d'une seule injection de 100.000 à 150.000 unités de sel de calcium de pénicilline (2).

*
* *

(1) Colloïdal penicillin. Editorial. *J. A. M. A.*, vol. 127 (10), March 10, 1945, p. 595.

(2) M. J. Romansky, R. J. Murphy and G. E. Rittmann. Single injection treatment of gonorrhea with penicillin in bees wax-peanut oil. *J. A. M. A.*, vol. 128 (6), June 9, 1945, p. 404.

Voici maintenant résumées 4 observations de pian traité par la pénicilline en suspension dans l'huile d'olive.

Observation I. — C. L., âgé de 11 ans, de Macouria, se présente à la consultation annexe de l'Institut Pasteur le 25 juillet 1945. Depuis 3 ou 4 mois (?), dit-il, il a des « crabes ».

On constate effectivement à l'examen 3 pianomes plantaires typiques à gauche, très douloureux, empêchant de poser le pied à plat sur le sol. Il n'y a pas d'autres lésions pianiques cutanées, ni de douleurs ou de déformations ostéo-articulaires.

C. L. a 2 sœurs et 8 frères ; deux de ces derniers seraient aussi atteints de pian.

Des frottis de la sérosité des pianomes permettent de déceler la présence de *T. pertenue*; les examens sérologiques pratiqués le 27 juillet donnent les résultats suivants : Meinicke + ; Vernes-péréthynol : 25; Vernes-résorcine : 18.

Le traitement par la pénicilline en suspension dans l'huile d'olive est entrepris le 2 août ; en raison de l'irrégularité du malade, il est conduit comme suit, au lieu de comporter l'injection quotidienne prévue.

Le 2 août, une injection intramusculaire de 15.000 unités environ. Les 6 et 7 août, deux injections analogues chaque jour, une dans la matinée, l'autre dans l'après-midi.

Les 8 et 9 août, une seule injection chaque jour.

100.000 unités Oxford de pénicilline ont ainsi été administrées du 2 au 9 août.

L'amélioration clinique est nette dès après la première injection; quand le malade revient le 6 août, les lésions sont devenues indolores et sont sèches au lieu d'être suintantes.

A la fin du traitement, le 10 août, la guérison est pour ainsi dire complète, les pianomes entièrement desséchés vont manifestement tomber ; à ce moment, les examens sérologiques donnent les résultats suivants : Meinicke + ; Vernes-péréthynol : 3 ; Vernes-résorcine : 15.

Un mois plus tard, on ne peut que deviner la trace des anciens pianomes ; la réaction de Meinicke est positive ; celle de Vernes-péréthynol donne un indice de 25 et celle de Vernes-résorcine un indice de 14.

Observation II. — E. C., âgé de 11 ans, cousin du malade précédent, se présente à la visite le 25 août 1945, venant du 13e kilomètre de la Route Coloniale nº 1.

Il y a 1 mois, un premier pianome est apparu face antérieure de la jambe droite, puis quelques autres lésions cutanées se manifestent plus tard.

A l'examen, on constate : un gros pianome (dimensions d'une pièce de 1 franc) face antérieure de la jambe droite, vers sa partie médiane ; un petit pianome occupant la même position jambe gauche ; un volumineux pianome au niveau de la malléole interne gauche et un plus petit à 4 cm. environ au-dessus de celui-ci. Il n'y a pas de fièvre ni de douleurs ostéo-articulaires.

Des frottis de la sérosité des pianomes mettent en évidence la présence de *T. pertenue* dans ces lésions ; les examens sérologiques pratiqués le 27 août donnent les résultats suivants : réaction de Meinicke + ; indice de la réaction de Vernes-péréthynol : 46 ; indice de la réaction de Vernes-résorcine : 51.

Le traitement par la pénicilline en suspension dans l'huile d'olive est mis en œuvre du 29 août au 7 septembre. Dix injections intramusculaires de 10.000 unités Oxford sont pratiquées (100.000 unités au total) à raison de deux (une le matin et une le soir) le 29 août et d'une seule chacun des jours suivants.

Dès la 3e injection (c'est-à-dire dès le 3e jour de traitement) les pianomes se dessèchent et, le 7 septembre, la guérison des lésions cutanées est indiscutablement obtenue ; les résultats des réactions sérologiques sont alors : Meinicke + ; Vernes péréthynol : 41 ; Vernes-résorcine : 45.

Un mois plus tard, la guérison clinique s'est maintenue et les examens sérologiques donnent les résultats suivants : Meinicke + ; Vernes-péréthynol : 18 ; Vernes-résorcine : 35.

Observation III. — P. E., âgé de 26 ans, cultivateur, vient à la visite le 14 août 1945. Il arrive, lui aussi, de la région de Macouria (13e kilomètre).

Il présente plusieurs pianomes, surtout aux pieds (régions plantaires et bords externes). Les lésions plantaires (« crabes ») sont très douloureuses et le malade ne peut se chausser. L'affection aurait débuté 4 mois auparavant.

On constate en outre de l'œdème des régions malléolaires ; nous en trouvons l'explication par l'analyse des urines, qui sont fortement albumineuses ; l'examen des selles montre de plus que le malade est parasité par l'ankylostome.

Des frottis sont pratiqués à l'aide de la sérosité des pianomes : on y décèle *T. pertenue*. Du sang est prélevé pour réaction de Vernes-péréthynol (qui donne un indice photométrique de 10) et pour réaction de Meinicke (qui est positive).

Le traitement par la pénicilline en suspension dans l'huile d'olive est aussitôt entrepris. 100.000 unités Oxford sont administrées en 7 injections, comportant chacune environ 15.000 unités, par la voie intramusculaire Deux de ces injections sont pratiquées le 14 août (une le matin et une le soir) ; une seule ensuite l'est chaque jour, du 15 au 20 août inclus. Le traitement complet a donc duré 6 jours.

L'amélioration est rapide ; les pianomes se dessèchent et deviennent indolores dès les premiers jours du traitement ; le 19 août, le malade met des chaussures ; le 20, la guérison est quasi complète.

Le 23, les examens sérologiques donnent comme résultat : Meinicke + ; Vernes-péréthynol : 38 ; Vernes-résorcine : 32 ; les lésions cliniques sont indiscutablement guéries.

Le 4 octobre, P. E. revient à la visite pour le contrôle sérologique que nous lui avons demandé. On ne voit plus, à la place des anciens pianomes, que des dyschromies légères. La réaction de Meinicke est positive ; le Vernes-péréthynol donne un indice de 8 ; le Vernes-résorcine, un indice de 20.

Observation IV. — F. F., âgée de 33 ans, se présente à la visite à l'Institut Pasteur le 3 août 1945, venant du 13e kilomètre de la Route Coloniale n° 1. Elle marche difficilement et péniblement en s'aidant d'un bâton.

Il y a 3 mois environ, un pianome est apparu face postérieure de la cuisse gauche. Un mois plus tard, se manifestent des douleurs articulaires au cou-de-pied gauche ; ces douleurs s'étendent ensuite aux arti-

culations et aux « os » des 4 membres ; plus intenses la nuit, elles peuvent empêcher le sommeil ; ce sont-elles qui donnent à la malade l'apparence d'une infirme quand elle se présente à nous pour la première fois. Deux mois après le développement du pianome de la cuisse gauche, de nombreuses « taches » apparaissent sur la peau, au niveau des membres et notamment jambe gauche.

A l'examen, on constate l'existence d'un gros pianome (dimensions d'une pièce de 2 francs) face postérieure de la cuisse gauche, au-dessous du pli fessier ; on y décèle facilement *T. pertenue*.

Les « taches » ont des dimensions variant de celles d'une pièce de 50 centimes à celles d'une pièce de 1 franc ; elles sont recouvertes des « fines squames épidermiques ayant quelque ressemblance avec la poudre de riz » dont parle Le Dantec ; à la palpation, plusieurs d'entre elles se montrent nettement infiltrées ; des lésions analogues ont été souvent décrites à l'endroit où se développent ensuite les pianomes secondaires typiques.

Les articulations sont douloureuses à la palpation comme à la mobilisation active ou passive ; le seul examen clinique ne permet pas de déceler de lésions osseuses. Un examen sérologique est pratiqué le 9 août et donne les résultats suivants : Vernes-péréthynol : 46 ; Meinicke + ; Vernes résorcine : 27.

Le traitement par la pénicilline en suspension dans l'huile d'olive est entrepris le 11 août. 100 000 unités Oxford sont administrées en 7 injections intramusculaires comportant par conséquent environ 15.000 unités chacune. Deux injections sont faites (une le matin et une le soir) le 11 août ; une seule ensuite est pratiquée dans la matinée les 12, 13, 14, 16 et 20 août (en raison de l'irrégularité de la malade).

Le pianome se dessèche dès le 3e jour du traitement. Les douleurs rhumatoïdes s'exacerbent le second jour ; on note même au niveau de certaines petites articulations un gonflement passager ; il s'agit là indiscutablement d'une réaction au traitement.

Le 23 août, la guérison du pianome est complète et les taches infiltrées ont presque complètement disparu ainsi que les douleurs rhumatoïdes ; la malade, qui se plaint seulement encore de son cou-de-pied gauche, marche normalement, ce qu'elle ne faisait plus depuis 3 mois.

Un examen sérologique pratiqué alors donne les résultats suivants : Vernes-péréthynol : 34 ; Meinicke : + ; Vernes-résorcine : 54.

Au début d'octobre, nous revoyons la malade à l'occasion d'un examen sérologique de contrôle : toutes les lésions cutanées ont disparu ; elle se plaint encore de quelques douleurs ostéoarticulaires légères. L'examen sérologique donne comme résultats : Meinicke : + ; Vernes-péréthynol : 20 ; Vernes-résorcine : 40.

* * *

Le traitement du pian par la pénicilline en suspension dans l'huile d'olive nous a donné d'excellents résultats.

La posologie suivante nous paraît recommandable : une injection intramusculaire quotidienne de 1 cm³ de suspension huileuse, contenant approximativement 15.000 unités Oxford, pendant 7 jours consécutifs (100.000 unités Oxford au total).

L'émulsion huileuse préparée le premier jour peut être conservée au frigidaire.

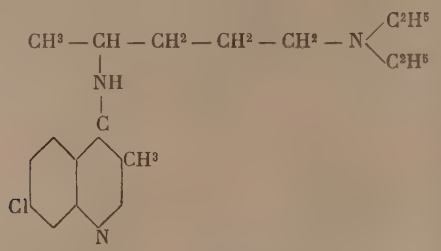
La guérison sérologique ne suit pas, tout au moins dans nos courts délais d'observation, la guérison clinique.

Institut Pasteur de la Guyane française.

TRAITEMENT CURATIF DU PALUDISME PAR DIVERS SELS DU 3-MÉTHYL-4 (DIÉTHYLAMINOPENTYL) AMINO-7-CHLOROQUINOLÉINE (NIVAQUINE)

Par Pr. DECOURT et J. SCHNEIDER (*)

Depuis l'année 1941, nous avons étudié, en clinique, l'activité antipaludique de divers sels de la 3-méthyl-4 (diéthylaminopentyl) amino-7-chloroquinoléine, de formule :



Ces sels ont été étudiés simultanément pour la prophylaxie et le traitement curatif de la maladie.

Les résultats de nos expériences de prophylaxie seront publiés dans une note ultérieure. Nous rapportons aujourd'hui les résultats des essais de traitement curatif.

Trois sels ont été étudiés par voie buccale :

— le méthylène bis-oxynaphtoate ou Nivaquine M ;
— le résorcine-carbonate ou Nivaquine R ;
— le dichlorhydrate ou Nivaquine C.

En outre nous avons étudié deux solutions injectables.

Ces divers essais ont pu être effectués en Tunisie, grâce à la collaboration du Service de Santé de Tunisie, ainsi que du docteur Paul Durand de l'Institut Pasteur de Tunis ; ils ont été

(*) Communication du 13 mars 1946.

poursuivis au Kef, à Ghardimaou, à Tunis (Hôpital Ernest Conseil) et à Gabès.

Il nous a été aussi donné de traiter un certain nombre de malades dans les diverses garnisons d'Afrique du Nord où stationna le régiment dont l'un de nous était le médecin.

Enfin, le professeur Mollaret a bien voulu expérimenter, avec nous, l'activité comparée par rapport à la Quinacrine, de ce nouvel antipaludique, dans son Service de Malariathérapie de la Salpêtrière à Paris.

1° *Nivaquine M.* — Les premiers essais de 1941 ont été effectués avec ce sel :

A la dose de 0 g. 30 par jour (1), l'activité s'est montrée très faible (ce chiffre avait été fixé empiriquement en se basant sur la posologie habituelle de la Quinacrine et sur les renseignements fournis par l'expérimentation sur le paludisme aviaire).

A la dose de 0 g. 40 par jour, l'activité est encore faible. A la dose de 0 g. 50, l'action est assez bonne, mais elle est inconstante, elle est lente et le traitement doit être prolongé. Ce n'est qu'à partir de la dose de 0 g. 60 que nous pûmes observer une activité comparable à celle de la Quinacrine. C'est la dose quotidienne de 0 g. 80 qui nous donna les meilleurs résultats.

Ces premiers chiffres obtenus par l'expérimentation de 1941 au Kef, furent confirmés ultérieurement en collaboration avec le docteur Paul Durand à l'Hôpital Ernest Conseil et furent rapportés au Congrès interallié d'Alger en 1944 (2).

Depuis cette époque, tant à Ghardimaou qu'à Tunis, plus de 150 malades ont été traités à la posologie moyenne de 0 g. 60 par jour poursuivie pendant 5 jours et dans tous les cas, l'apyrexie fut obtenue en 36 heures et la disparition des schizontes du sang circulant en 48 heures.

2° *Nivaquine R.* — Ce sel s'est révélé nettement moins actif que le précédent et notre essai n'a porté que sur 17 malades.

Ce chiffre nous a paru suffisant pour arrêter l'expérimentation, car, avec une posologie comparable à celle employée pour le sel précédent, les résultats furent nettement moins favorables, la fièvre persistant après 48 heures et dans 4 cas, un échec du traitement nous obligea à avoir recours à un autre antipaludique.

4° *Nivaquine C.* — Dès les premiers essais de traitement, ce sel s'est révélé être d'une activité nettement supérieure aux précédents pour le traitement curatif du paludisme. Dans la première

(1) Toutes les posologies sont exprimées en base.

(2) La Sontoquine, nouveau médicament du paludisme, par P. Durand, Ph. Decourt et J. Schneider, Congrès Médical interallié d'Alger, février 1944 (La Sontoquine est le nom sous lequel fut tout d'abord désigné la Nivaquine).

série d'essais, 53 cas furent traités dont 39 à *Pl. falciparum* et 14 à *Pl. vivax*, à peu près simultanément à Tunis et à Ghardimaou.

Les premières observations furent rapportées dans notre communication précédente.

Depuis cette époque, de très nombreux autres cas ont été traités avec ce sel, un certain nombre par le docteur Paul Durand à l'Institut Pasteur de Tunis, d'autres par l'un de nous, à Gabès, il y a quelques mois à peine, et le nombre actuel de malades traités dépasse maintenant le chiffre de 200.

Dès les premiers essais, nous avons pu constater que des doses nettement inférieures à celles préconisées pour les autres sels, présentaient une activité comparable et nous pûmes fixer, au bout de quelques essais, la dose journalière active à 0 g. 30 pour le traitement des cas moyens de paludisme.

L'expérimentation menée dans le Service du professeur Mollaret à la Salpêtrière, sur des malades atteints de paludisme d'inoculation, confirma l'activité remarquable de ce corps qui, utilisé à des doses inférieures à celles employées avec la Quinacrine, permit d'arrêter l'évolution de la maladie.

Une dose quotidienne de 0 g. 08 est suffisante en effet pour arrêter les accès, alors que pour obtenir le même résultat, il faut utiliser une dose de 0 g. 10 de Quinacrine.

Les malades traités avec ces doses pendant 5 à 7 jours consécutifs sont toujours apyrétiques après 36 heures. En outre, ils sont en surveillance depuis plusieurs semaines, sans qu'aucun cas de rechute ait pu être signalé.

Traitement curatif du paludisme avec la Nivaquine C.

C'est donc, en définitive, ce sel que nous avons retenu comme étant le plus actif pour le traitement du paludisme.

Le traitement que nous employons avec ce corps est le suivant :

Dans les cas de gravité moyenne, on donne 0 g. 30 par jour (en une ou deux prises), dose répétée tous les jours pendant 5 jours.

Dans les formes plus sévères, pour obtenir une action plus rapide, il est préférable d'administrer des doses plus fortes. C'est ainsi que nous préconisons actuellement, dans les formes particulièrement graves : 0 g. 50 à 0 g. 60 par jour pendant les 2 premiers jours, puis 0 g. 30 par jour pendant les 3 derniers jours du traitement.

Dans tous les cas l'apyrexie est obtenue en 36 heures et la disparition des schizontes du sang circulant s'observe toujours dans un délai de 48 heures, au maximum.

Dans les cas où le malade présente, du fait du paludisme, une intolérance gastrique absolue, nous avons utilisé la Nivaquine injectable, aux mêmes posologies.

La Nivaquine C, comme la Nivaquine M et la Nivaquine R, a une action électivement schizonticide et, pas plus que la Quinacrine, elle n'agit sur les gamètes de *Pl. falciparum*, d'où la nécessité, dans ce cas, de lui associer une médication gaméticide.

La Nivaquine a enfin une action certaine et rapide sur la splénomégalie palustre (obs. de P. Durand).

Pour le traitement de consolidation du paludisme, nous employons actuellement la même technique qu'avec la Quinacrine qui, jusqu'à présent, semble avoir été suffisante pour éviter l'observation de rechutes, soit : 0 g. 30 une fois par semaine pendant 1 mois, puis 0 g. 30 une fois par quinzaine pendant 2 mois.

La médication par la Nivaquine est particulièrement bien tolérée ; cette tolérance fera d'ailleurs l'objet d'une note ultérieure, mais nous pouvons cependant déjà souligner la marge considérable de tolérance de ce nouvel antipaludique qu'il nous a été donné d'administrer sans inconvénient à des doses triples des doses thérapeutiques habituelles ; c'est pourquoi nous pouvons utiliser facilement des doses plus fortes dans les cas graves de paludisme.

Contrairement à la Quinacrine, le médicament peut être pris en dehors des repas et sans faire prendre aucune précaution alimentaire particulière.

Enfin, signalons que ce corps qui n'est pas dérivé d'une substance colorante, présente l'avantage, sur les sels d'Acridine, de ne jamais provoquer le jaunissement des téguments que l'on peut parfois observer avec des traitements prolongés par la Quinacrine.

TRYPANOSOMIASE ET FILARIOSES HUMAINES D'IMPORTATION EN GUYANE FRANÇAISE TAUX D'INFESTATION PAR *A. PERSTANS* CHEZ DES TIRAILLEURS SÉNÉGALAIS

Par H. FLOCH et P. de LAJUDIE (*)

En 1943, en examinant un frottis de sang adressé de la Caserne au laboratoire pour recherche d'hématozoaires, nous eûmes la surprise de rencontrer des trypanosomes, nombreux, qui n'étaient manifestement pas des *S. cruzi*. Renseignements pris, nous sûmes que le malade était un Tirailleur sénégalais récemment arrivé de Guinée.

(*) Communication du 13 mars 1946.

Nous fîmes alors une recherche systématique de trypanosomes chez les Tirailleurs du détachement ; nous ne rencontrâmes pas d'autres trypanosomes, mais d'assez fréquentes microfilaires.

En 1945, lors d'une enquête systématique sur la filariose à *W. bancrofti* en Guyane, nous pûmes examiner, grâce à l'amabilité du Médecin-lieutenant Rouayrenc, que nous remercions, des frottis de sang prélevé pendant le jour et pendant la nuit sur de nombreux militaires de Cayenne ; parmi eux, se trouvaient des Tirailleurs.

Après avoir résumé l'observation du Tirailleur atteint de « maladie du sommeil », nous rapporterons les résultats de la recherche des microfilaires chez 724 Tirailleurs sénégalais en garnison à Cayenne, nous souvenant de ce qu'écrivait Lefèvre en 1932 (1) :

« Les remarques d'Hermant dans son rapport général annuel sur les maladies transmissibles en 1928 : à savoir que « les filarioses tiennent peu de place dans les comptes rendus, malgré leur grande fréquence », sont toujours actuelles. »

*
* *

Le Tirailleur F. T..., âgé de 21 ans, de race Guerzé, est né au village Bellé, canton de N'Dzéré-Koré, en Guinée, à la limite de la Côte d'Ivoire.

Incorporé en janvier 1943, il reste à Konakry jusqu'au départ pour la Guyane, où il arrive faisant partie du « Bataillon des Antilles ».

Il n'aurait rien présenté jusqu'au 5 juillet, date à laquelle il vient à la visite (Médecin-lieutenant Savattier), se plaignant de fièvre et de céphalée, température 39°. Le 7, la température étant de 38°3, de nombreux trypanosomes ayant la morphologie du *T. gambiense* sont décelés sur goutte épaisse et frottis colorés. Le 8 (température de 38°1), on retrouve encore des trypanosomes en goutte épaisse. La formule leucocytaire est : *poly neutro*, 35 ; *poly éosino*, 2 ; *monos*, 13 ; *Lymphos*, 50. Le malade semble un peu somnolent, restant couché, les yeux fermés, à l'infirmerie. Le liquide céphalo-rachidien est cependant normal aux points de vue cytologique et chimique ; on ne peut y déceler de trypanosomes. Il n'y a pas d'hypertrophie ganglionnaire notable. Sur les avant-bras, la fesse et la hanche gauches, la partie inférieure de l'abdomen, existent des plages légèrement dépigmentées, à épiderme épaissi et sec.

(1) Lefèvre. Les maladies transmissibles observées dans les Colonies françaises. *Ann. Méd. et Ph. Col.*, 1932, p. 396.

Le malade, après traitement d'attaque, a été rapatrié (1).

Les 613 autres Tirailleurs du détachement ont été examinés systématiquement ; aucun autre cas de trypanosomiase n'a été décelé.

T. gambiense a évidemment été de nombreuses fois importé en Guyane (et en Amérique tropicale en général), notamment au temps de l'esclavage ; il n'a heureusement pu s'y implanter, du fait de l'absence de son vecteur naturel, la Tsé-tsé.

Un autre trypanosome africain (*T. vivax* = *T. cazalboui* = *T. viennei*) ayant aussi les glossines comme insectes vecteurs naturels, a cependant, lui, pu se fixer sur le Nouveau Continent ; son développement, se passant uniquement dans la trompe de l'insecte vecteur (premier stade de l' « anterior station » des auteurs de langue anglaise), a pu faciliter son adaptation aux Tabanidés indigènes. *T. gambiense* serait, lui, parvenu au troisième stade du développement antérieur : plus adapté à son hôte vecteur habituel, il n'est pas étonnant qu'il n'ait pas trouvé aussi facilement un hôte vecteur de remplacement (2).

*
* *

Comme nous l'avons dit, nous avons fait deux séries de recherches de microfilaires chez des Tirailleurs sénégalais, l'une en 1943, l'autre en 1945 ; dans tous les cas, le sang fut prélevé au doigt.

Dans la première série, 613 recherches ont été pratiquées dans le sang diurne, et des embryons de *A. perstans* décelés 41 fois, soit dans 6,6 o/o des cas.

Dans la seconde série, nous avons examiné le sang prélevé à la fois de jour (15 h.) et de nuit (21-22 h.). Chez 111 Tirailleurs ; 14, soit 12,6 o/o, ont été trouvés parasités par *A. perstans*. Les frottis diurnes se sont montrés plus souvent positifs que les frottis nocturnes (respectivement 12 et 7). Par conséquent, si nous n'avions examiné dans cette série que le sang diurne, comme nous l'avions fait en 1943, le pourcentage des positifs aurait été plus faible, mais la différence n'aurait cependant pas été très marquée (10,8 o/o). L'examen du sang nocturne des sujets de la première série n'aurait donc pas trop augmenté le nombre des positifs ; en conséquence, le pourcentage moyen trouvé en 1943, s'il est faible, n'en est pas moins valable.

(1) *Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane pendant l'année 1943.*

(2) H. Floch et P. de Lajudie. Sur la transmission naturelle du *Trypanosoma viennei* Lavier, 1921. *Publication nº 79 (juin 1944) de l'I. P. de la Guyane*

Nous n'avons pas rencontré chez les Tirailleurs d'embryons de *W. bancrofti*, alors que, vers la même époque, nous en trouvions chez près de 14 o/o des Guyanais.

Les examens ont été faits sur frottis et goutte épaisse colorés au Giemsa ; les parasites ont été recherchés au faible grossissement, puis identifiés à l'objectif à immersion. Les mensurations et les moyennes ont été établies sur dessins à la chambre claire de 22 parasites, la plupart trouvés sur les gouttes épaisses.

Les embryons mesuraient en moyenne, 151,6 μ de long sur 2,7 μ de large ; les extrêmes étaient 107 et 188 μ de long, 2 et 4 μ de large. Ces dimensions sont donc un peu inférieures à celles que donne Brumpt (1) : 160-200 μ de long sur 5-6 μ de large. Un seul des exemplaires que nous avons dessinés pourrait être rattaché à la variété courte décrite par plusieurs auteurs ; il mesurait en effet 107 μ de long ; tous les autres avaient plus de 110 μ. A. Léger (2) avait trouvé à Bamako le type court 9 fois sur 213 parasités.

Nous avons constaté, en plus de la tache céphalique, les interruptions suivantes de la colonne nucléaire ; leur position est exprimée en pourcentage par rapport à la longueur du parasite :

Tache oblique à 20,5 (extrêmes : 16 et 22).
Tache en V à 30,3 (extrêmes : 28 et 33).
Taches inconstantes à 63,3 et 86.

Nous avons, en outre, constaté la présence d'amas de granulations, sur plusieurs exemplaires, vers le milieu du corps et à 81-83 o/o de la longueur.

La première des deux taches inconstantes paraît correspondre à la tache d'assez grande taille que signale Brumpt à 63,2 et la seconde, à la tache centrale brillante qu'il place à 83,2. Le même auteur situe la tache oblique et la tache en V, respectivement, à 26,4 et 36 ; d'après la figure 132 de l'article de Mesnil et Lebœuf (3), elles se trouvent à 16 et 30. Les chiffres que nous obtenons sont intermédiaires entre ceux de ces auteurs.

Nous trouvons finalement, au total, un pourcentage moyen de porteurs de 7,5 o/o (55 parasités par *A. perstans* sur un total de 724 examinés).

Ce taux est nettement inférieur à ceux qui sont généralement donnés en Afrique, et dont voici quelques-uns :

(1) E. Brumpt. *Précis de parasitologie*, Masson, Paris, 1936.
(2) A. Léger. La filariose humaine dans le Haut Sénégal et Niger. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1912, p. 618.
(3) F. Mesnil et A. Lebœuf. *Microfilaires. Traité du Sang*, p. 683.

Galliard (1) : 52,1 o/o au Gabon ; Ouzilleau (2) : 64 o/o au Mbomou ; Bouillez (3) : 45,62 o/o au Moyen-Chari ; Ringenbach et Guyomarc'h (4) : de 26,6 à 55,4 o/o selon l'âge à la frontière Congo-Cameroun ; Dyce Sharp (5) : 92 o/o au Cameroun (et, selon Brumpt, 28 o/o en Nigeria du Nord).

Pour l'A. O. F., d'où étaient originaires tous les sujets que nous avons examinés, le travail le plus important est celui de Thiroux (6), qui examina en 1912 le sang de 3.000 Tirailleurs. Il trouva des taux, variables selon l'origine des sujets, allant de 8 o/o pour le Sahel et la partie supérieure de la boucle du Niger à 52 o/o pour la Côte d'Ivoire ; à Bamako, le taux était de 27 o/o. Dans cette même ville, A. Léger (5) obtint des chiffres un peu plus faibles : de 9,3 à 13,5 o/o selon la saison et l'heure du prélèvement. Contrairement à ce que nous avons constaté, il trouva les parasites plus fréquemment dans les sangs nocturnes que dans les sangs diurnes.

Nous n'avons pu relever l'origine que de 105 des Tirailleurs dont nous avons examiné le sang (prélèvements diurne et nocturne) ; la répartition des filariés par région a donné les résultats suivants :

Sur 21 Soudanais, nous en avons trouvé 3 (14,2 o/o) parasités ; sur 54 Guinéens, 8 (14,8 o/o) ; sur 27 Sénégalais, 3 (11,1 o/o) ; 3 sujets originaires de Côte d'Ivoire ont donné des résultats négatifs. Au total, sur 105 Tirailleurs, 14 (13,3 o/o) étaient porteurs d'embryons de *A. perstans*.

Le taux d'infestation varie donc assez peu avec l'origine chez nos sujets ; nous ne tenons évidemment pas compte de l'absence de microfilaires chez les trois originaires de la Côte d'Ivoire.

Nous n'avons décelé chez les porteurs d'embryons de *A. perstans* aucune affection qui put être rattachée à la présence du parasite. Celui-ci est en général considéré comme inoffensif ; cependant, certains auteurs, comme Enzer (d'après Brumpt) et Courtney (7) admettent qu'il pourrait provoquer des troubles (?).

(1) H. Galliard. Recherches sur les filarioses au Gabon occidental. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, p. 167.

(2) F. Ouzilleau. Les filaires humaines de la région du Mbomou. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1913, p. 80.

(3) M. Bouillez. Contribution à l'étude et à la répartition de quelques affections parasitaires au Moyen-Chari. VIII. Filarioses. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1916, p. 163.

(4) J. Ringenbach et Guyomarc'h. La filariose dans les régions de la nouvelle frontière Congo-Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1914, p. 619.

(5) N. A. Dyce Sharp. Development of Microfilaria perstans in Culicoïdes grahami. *In Bull. Inst. Past.*, 1928, p. 669.

(6) A. Thiroux. Les filaires embryonnaires dans le sang des Indigènes de l'A. O. F. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1912, p. 438.

(7) B. J. Courtney. The association of certain common complaints... with the presence of microfilariæ in the blood. *Jl. Trop. Med. and Hyg.*, mars 1923, p. 87.

La formule leucocytaire moyenne des parasités ne se distinguait aucunement de celle des sujets non infestés ; le taux d'éosinophilie en particulier était le même ; nous avons fait les mêmes constatations chez les porteurs guyanais de *W. bancrofti ;* évidemment, les autres parasitismes (intestinal en particulier) entrent en ligne de compte pour uniformiser les taux d'éosinophiles chez les filariés et chez les non-filariés.

*
* *

Par ailleurs, nous avons trouvé des embryons de *A. perstans* dans le sang d'un Européen, en Guyane depuis 6 ans, qui s'était infesté en 1936-1938 au cours d'un précédent séjour au Tchad.

Chez un autre Européen, une *F. loa* fut extirpée à Cayenne, lors d'un passage sous-conjonctival, en septembre 1940 ; les premiers accidents s'étaient manifestés en novembre 1932 au Gabon. F. Coutelen, en 1935, a relevé tous les cas certains de longévité de *Loa loa* au-dessus de 4 ans (tableau rapporté par Brumpt) ; il en trouve 13 (maximum de 15 ans). Notre cas (longévité de 8 ans) est à ajouter à ces derniers.

*
* *

En résumé, après avoir succinctement rapporté une observation de maladie du sommeil chez un Tirailleur sénégalais en garnison à Cayenne, nous donnons les résultats de la recherche systématique de microfilaires chez 724 Tirailleurs sénégalais en service en Guyane française.

Chez 613 d'entre eux, seuls ont été faits des prélèvements diurnes ; des embryons de *A. perstans* ont été décelés 41 fois (6,6 o/o).

Chez les 111 autres, des prélèvements diurnes et nocturnes ont été pratiqués ; des embryons de *A. perstans* ont été trouvés 14 fois (12,6 o/o).

Au total, nous avons trouvé un pourcentage de porteurs de 7,5 o/o.

Nous n'avons pas rencontré d'autres embryons que ceux de *A. perstans*.

Nous n'avons décelé chez les porteurs aucun trouble rattachable à la filariose ; leur taux d'éosinophilie était, de plus, analogue à celui des sujets non parasités.

Enfin, chez deux Européens, nous avons trouvé des embryons de *A. perstans* chez l'un, une *Filaria Loa* chez l'autre ; tous deux s'étaient infestés en Afrique, le premier depuis 7 ans, le dernier depuis 8 ans.

Institut Pasteur de la Guyane française.

MÉMOIRES

LA TRYPARSAMIDE DANS LA TRYPANOSOMIASE NERVEUSE. ÉCHECS ET DANGERS DE TRAITEMENTS INSUFFISANTS. QUELQUES RÉFLEXIONS SUR L'ARSÉNO-RÉSISTANCE

Par A. PELISSIER (*)

IIe PARTIE

La trypanosomiase nerveuse. Mode d'action de la tryparsamide. Arséno-résistance.

Nous sommes donc tout naturellement amenés à voir de près le mode d'action de la tryparsamide dans la trypanosomiase nerveuse. Il est classique d'admettre pour la trypanosomiase humaine une période lymphatico-sanguine et une période nerveuse. Cette dernière survient après un temps variable et elle est exceptionnellement contemporaine de la précédente.

L'évolution de la maladie, comme dans toutes les maladies infectieuses et parasitaires, est fonction de deux facteurs : le nombre et la virulence de l'agent pathogène et les possibilités de défense de l'organisme.

Au cours de la première période de la maladie, tant que les trypanosomes se trouvent dans la circulation générale, les produits médicamenteux les attaquent dans de bonnes conditions, et c'est ce qui explique les succès du traitement à cette période. Il n'en est plus de même lorsque les trypanosomes, parvenus dans les capillaires méningés, arrivent à franchir la barrière méningo-vasculaire, barrière qui est pratiquement imperméable aux divers trypanocides (sauf à la tryparsamide), et, mais beaucoup moins, au 270 F.

Alors commence la seconde période de la maladie. Cette période nerveuse comporte trois stades, G. Saleun (42).

Un premier stade, congestif, où le parasite se multipliant dans les vaisseaux méningés détermine une réaction périvasculaire, caractérisée par une forte infiltration à la périphérie des vaisseaux san-

(*) Séance de décembre 1945.

guins des méninges, se traduisant par une poussée de leucocytose dans le liquide céphalo-rachidien, sans ou avec une modification minime du taux de l'albumine. C'est la période de « réaction méningée » pour laquelle les plus beaux succès sont enregistrés avec l'emploi du 270 F.

Un second stade succède à la progression de cette méningo-vascularite. La congestion vasculaire est alors intense, diffuse; les leucocytes abondent, échappés des capillaires par la dilatation des tuniques et de la gaine périvasculaire; de même le sérum sanguin exsude dans le liquide céphalo-rachidien et s'infiltre dans le parenchyme cérébral. A la phase de méningo-vascularite fait suite la phase de méningo-encéphalite avec lésions parenchymateuses. Ce stade se traduit par l'hyperleucocytose mais aussi et surtout par l'hyperalbuminose et la présence de trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien.

Un troisième et dernier stade est enfin constitué plus ou moins rapidement, selon la plus ou moins grande résistance de l'axe cérébro-spinal. Il est caractérisé par des lésions importantes du parenchyme nerveux. La formule liquidienne est toujours très altérée, avec hyperleucocytose plus ou moins intense, mais surtout et toujours hyperalbuminose élevée. Comme l'a démontré Stevenson (54) chez ces malades avancés, les trypanosomes, même non arséno-résistants, peuvent rester vivants dans quelque repaire profond de l'encéphale, à l'abri de tout traitement, et envahir de nouveau l'organisme dès que l'action de la tryparsamide a cessé.

C. Levaditi et M. Delorme (34) ont montré, par l'inoculation intrarachidienne au lapin de *Tr. brucei*, qu'il existe au bout de quelques jours une trypanolyse rachidienne intense. Le liquide céphalo-rachidien en garde pendant un certain temps cette faculté et des inoculations subséquentes aboutissent très rapidement à la trypanolyse, tandis que le liquide céphalo-rachidien montre une forte leucocytose. Mais, en continuant les inoculations, un état cachectique finit par se produire chez l'animal qui a perdu à ce moment cette « neuro-immunité » : les inoculations ne sont plus suivies alors de trypanolyse. Les auteurs voient dans ce phénomène l'explication des accidents nerveux tardifs de la trypanosomiase humaine.

Quoi qu'il en soit « plus que la présence de trypanosomes, celle « de l'albumine, sa progression, son taux élevé, révèlent l'étendue « des altérations du parenchyme nerveux », A. Sicé (51). Cette importance de l'albumine pour le diagnostic du degré des lésions et pour le pronostic avait été signalée, d'une manière plus générale, par W. Mestrezat (38) qui avait fait de l'hyperalbuminose le

« signe de l'organicité des lésions » dans les infections sous-arachnoïdiennes.

Mais l'action mécanique, la virulence du trypanosome ne sont pas tout dans l'apparition des phénomènes pathologiques de la maladie. Certains signes cliniques ne peuvent s'expliquer que par la présence d'une toxine, endotoxine sécrétée par le parasite : la trypanotoxine de Laveran et Pettit (25). Sa mise en évidence n'a pu être menée à bien malgré diverses recherches et en particulier celles de G. Ledentu (28); pourtant il est certains faits qui ne peuvent relever que d'elle. Les crises trypanolytiques de la période d'état se manifestent par des phénomènes généraux intenses et par des phénomènes toxiques, de même que les crises trypanolytiques provoquées par le traitement, en sont les meilleures démonstrations. De même, chez certains malades, on peut constater une discordance entre des accidents cliniques graves et le petit nombre et même l'absence de trypanosomes dans les humeurs.

Nous avons vu précédemment les heureux résultats obtenus par un traitement bien conduit à la tryparsamide. Quel est le mode d'action de ce médicament?

La tryparsamide est, en premier lieu, un trypanocide, le moins bon certes de ceux qui sont à notre disposition, mais un trypanocide réel. En second lieu, et c'est ce qui en fait un médicament admirable, elle a la propriété de passer la barrière méningée et elle devient alors, outre un trypanocide, un modificateur des lésions méningées et parenchymateuses qu'elle améliore et cicatrise. Et c'est justement parce que la tryparsamide possède ces deux propriétés qu'elle est un médicament de choix dans la période nerveuse de la maladie.

C'est un trypanocide. C'est la constatation de l'action *in vivo* du médicament. Depuis longtemps, les expérimentateurs ont montré qu'il n'en était pas de même *in vitro*. En effet, l'action chimique de la tryparsamide sur les trypanosomes *in vitro*, comme celle d'ailleurs de l'atoxyl et du 270 F., est nulle ou presque nulle. Les recherches de C. Levaditi (33) et de ses collaborateurs ont montré que des solutions d'atoxyl et de tryparsamide, dépourvues de toute action sur les trypanosomes *in vitro*, deviennent fortement trypanocides quand on leur incorpore des extraits d'organes. Les auteurs en déduisent que ces composés chimiques arsenicaux subissent dans l'organisme des transformations aboutissant à la substitution du métalloïde dans la molécule de matière protéique. Il se forme dans ces conditions des toxalbumines arséniées, « trypanotoxyl » de Levaditi, lesquelles peuvent être spécifiques pour chaque espèce animale, et qui sont toxiques d'une part pour les éléments cellulaires des organismes qui les fabriquent et d'autre part pour certains protozoaires patho-

gènes. Ces expériences ont été reprises par différents auteurs. W. Yorke et ses collaborateurs obtiennent l'activation *in vitro* de la tryparsamide au moyen d'une émulsion de globules rouges. A. Dubois (20) obtient d'excellents résultats en activant la tryparsamide avec de l'extrait de foie. Le produit ainsi obtenu est toxique *in vitro* pour les trypanosomes normaux, mais se montre inactif contre les trypanosomes arséno-résistants.

Ces expériences semblent bien prouver que le trypanotoxyl joue un rôle réel *in vivo* dans la destruction des trypanosomes, cependant la démonstration *in vivo* de telles propriétés n'a pu être faite.

« Quel que soit le mécanisme qui préside à ces métamorphoses, « il n'en reste pas moins ce fait indiscutable que des composés arsé- « nicaux pentavalents, n'ayant *in vitro* qu'un faible pouvoir toxique « à l'égard des trypanosomes, ou même en étant dépourvus, mani- « festent au contraire dans l'organisme, après une incubation de « durée variable, des effets trypanocides patents. Force est de « conclure à l'intervention indispensable de cet organisme, à la « mise en œuvre de toutes ses ressources, pour s'emparer de l'agent « thérapeutique qui lui est fourni, se combiner à lui, et le trans- « former en des facteurs utiles ». A. Sicé (51).

C'est un modificateur des lésions nerveuses, méningées et parenchymateuses, qu'elle améliore et cicatrise. Sous son action, en effet, la leucocytose diminue très rapidement, plus lentement diminue aussi l'albuminose, or nous avons vu que ces deux éléments traduisent fidèlement l'état des méninges et du tissu nerveux. Cliniquement également les symptômes nerveux s'améliorent et disparaissent et l'on a vu des cas de véritable résurrection. Mais l'action du médicament est évidemment fonction du stade de l'évolution nerveuse de la maladie et les plus beaux résultats sont obtenus quand les lésions ne sont pas encore très avancées.

En réalité, tout ne se passe pas aussi simplement et, dans l'action du traitement par la tryparsamide, un certain nombre de facteurs interviennent. Ces facteurs tiennent :

1° A l'action toxique pour le système nerveux de la tryparsamide, ou, si l'on veut, du trypanotoxyl, ce mot étant pris dans son sens le plus large et désignant le produit de transformation de la tryparsamide dans l'organisme;

2° A l'action toxique pour le système nerveux des trypanotoxines libérées en plus ou moins grande quantité à la suite de la trypanolyse médicamenteuse;

3° A la plus ou moins grande sensibilité du trypanosome à l'action de la tryparsamide (= arséno-résistance du trypanosome);

4° A la plus ou moins grande facilité que possède l'organisme pour modifier la tryparsamide en un produit utilisable au mieux de ses intérêts (= arséno-résistance de la maladie).

1° *Action toxique de la tryparsamide.*

L'action toxique de la tryparsamide pour le système nerveux revêt des aspects divers qui vont de la polynévrite arsenicale à l'atteinte grave du nerf optique.

La polynévrite est de type banal et le plus souvent limitée aux membres inférieurs. Elle n'en a pas moins une grande importance sur le pronostic car elle oblige la cessation momentanée du traitement et nous verrons plus loin les dangers des traitements irréguliers.

Les troubles oculaires peuvent exister au cours de l'évolution même de la maladie et tous les auteurs sont d'accord pour admettre qu'ils ne constituent pas une contre-indication à l'emploi de la tryparsamide. Mais il n'en reste pas moins que la névrite optique est le plus grand danger de l'emploi du médicament. Les troubles oculaires peuvent apparaître dès les premières injections ou bien s'établir insidieusement. D'une manière générale, ce sont les fortes doses qui créent le plus d'accidents oculaires et nous avons vu que c'est l'une des raisons qui ont fait choisir aux médecins français des doses moyennes plus longtemps répétées. La pathogénie de cette atteinte du nerf optique serait due à l'existence de légères altérations du nerf au niveau des méninges et de l'encéphale, altérations dues aux trypanosomes et qui faciliteraient la localisation sur ce nerf de l'action toxique de la tryparsamide. Pour Van den Branden et Appelmans (58), la névrite optique serait consécutive à une méningite optique (la gaine du nerf optique étant le prolongement des enveloppes méningées) qui sensibiliserait les fibres nerveuses à l'action des toxines libérées par les trypanosomes à la suite de leur destruction chimiothérapique. Pour ces auteurs, la névrite optique ne serait donc pas arsénicale. Nous ne pensons pas que cette manière de voir puisse être la bonne, car comment expliquer alors les nombreux accidents oculaires déterminés par l'atoxyl, plus encore que par la tryparsamide, comment donner à l'atoxyl, qui ne passe pratiquement pas la barrière méningée, la possibilité de venir créer une trypanolyse chimiothérapique intense au niveau des méninges?

Là encore, et malgré l'utilisation de l'hyposulfite de soude, qui a cependant grandement amélioré le pronostic de ces accidents, le traitement doit être quelquefois interrompu ou se maintenir à des doses insuffisantes, et nous retombons dans le cas de traitements insuffisants ou irréguliers.

Enfin, et le fait a été signalé par nombre d'auteurs, et en particulier par A. Sicé (44) dès 1928 et par W. Van Slype (65), outre les névrites arsenicales, il existe une réaction méningée arsenicale. Elle se manifeste à la fin d'une cure, lorsqu'on fait la rachicentèse

de contrôle, par une augmentation simultanée du nombre des leucocytes et du taux de l'albumine, ou par une dissociation de ces deux éléments, proportionnellement plus d'albumine que de cellules. Mais ce sont là des faits exceptionnels et ce que l'on observe le plus souvent ce n'est pas une augmentation de ces deux données, mais une formule liquidienne en régression très nette sur celle qui existait au début de la cure, mais n'ayant pas encore atteint la normale. Chez de tels malades laissés sans traitement, on assiste en quelques semaines à la régression complète de la formule. Certains auteurs ont donc préconisé de ne pas faire la ponction lombaire de contrôle immédiatement après la fin de la cure, mais de 1 à 3 mois plus tard. Il y a dans cette manière de procéder un grave danger, car elle expose à méconnaître une rechute qui, traitée au début, risque d'être maîtrisée avec beaucoup plus de chances. Il convient donc de pratiquer la rachicentèse de contrôle systématiquement 7 jours après la dernière injection de la cure. Si la formule liquidienne est normale ou subnormale, le malade est mis en visite trimestrielle ; si la formule présente encore une élévation sensible du nombre des leucocytes et du taux de l'albumine, le malade est mis en visite mensuelle. Au bout de ce mois de repos une nouvelle rachicentèse montrera : une formule normale ou subnormale, c'est qu'il s'agissait d'une réaction méningée toxique et le malade est mis en visite trimestrielle ; une formule identique ou analogue, c'est que l'affection n'est pas encore jugulée et une deuxième cure est reprise aussitôt ; une formule en évolution, c'est qu'il s'agit d'une rechute et le traitement est également repris aussitôt.

L'administration des phénylarsinates peut donc provoquer une encéphalopathie arsenicale que ne traduit aucun signe extérieur et dont l'existence n'est prouvée que par la ponction lombaire. Ces faits sont analogues à ceux décrits depuis longtemps à propos du traitement de la syphilis par les arsénobenzènes.

Bien entendu nous ne voulons pas parler ici de ce que Broden et Rodhain ont appelé « l'hyperalbuminose cicatricielle », qui est un taux d'albumine en général aux environs de 0,30 0/00, taux irréductible et ne comportant aucun mauvais pronostic, et que l'on observe pendant des années chez des malades guéris d'une atteinte nerveuse de la trypanosomiase.

2° *Action des trypanotoxines.*

De même que, au cours de la période lymphatico-sanguine de la maladie, la mise en liberté des endotoxines trypanosomiennes par la trypanolyse médicamenteuse peut provoquer des réactions générales et des arthrites d'un type particulier, de même, au cours de la

période nerveuse, on peut assister au cours du traitement à de véritables réactions de Jarisch-Herxeimer. Il est des malades, en effet, chez qui, dès les premières injections, se manifeste une aggravation de l'état général, avec troubles mentaux, symptômes généraux graves et quelquefois le coma et la mort. M. Leger (30) en rapporte un cas chez un européen. Nous en avons nous-même observé le cas suivant :

Observation. — N'Gala Marie, femme 35 ans, fiche n° 3.875 de l'Institut Pasteur de Brazzaville.

Ancienne trypanosomée du Département de l'Alima. Retrouvée en août 1945 à M'Pouya pendant la tournée de prospection dans le couloir. Présentait des troubles mentaux, de l'excitation, de la loquacité et un bon état général.

Ganglion = o T
Sang = o T
L. C.-R. = 41, 0,80, o T.

A cause de ses troubles mentaux, la malade ne peut être gardée à l'hypnoserie de N'Gabé et est évacuée sur le Camp des Sommeilleux de l'Institut Pasteur de Brazzaville. Une réaction de B.-W. dans le sang est négative. La malade reçoit le traitement suivant :

23-8-44, poids 45,500	1 g.	de tryparsamide
30-8-44, poids 46,700	1,20	»
6-9-44, poids 44,000	1,40	»
13-9-44, poids 43,000	1,60	»
20 9-44, décès.		

L'état général, qui avait paru amélioré après la première injection, s'est rapidement aggravé : chute du poids, excitation violente pendant les deux premières semaines, puis peu à peu l'excitation diminue et est remplacée par de l'abattement, puis par le coma, et la mort survient le 20-9-44, après quatre injections de tryparsamide.

Le moment est venu de reconsidérer les résultats obtenus chez nos malades des observations 3 à 20, chez lesquels deux ponctions lombaires ont été pratiquées en cours de traitement. Nous avons vu que la réaction liquidienne après la 6e ou 7e injection de tryparsamide montrait une formule plus altérée qu'au début du traitement dans 7 cas, sur 18. Cette altération portait le plus souvent sur les cellules, et disparaissait en fin de traitement. Il ne paraît pas possible de mettre sur le compte d'une méningite arsenicale cette altération liquidienne survenant au début du traitement, car s'il en était ainsi l'altération ne disparaîtrait pas en fin de cure, mais au contraire serait plus accentuée. De plus, nous avons vu que dans la réaction méningée arsenicale l'altération porte surtout

sur le taux de l'albumine, tandis que dans nos observations elle porte surtout sur le nombre des cellules.

Il nous semble donc logique d'expliquer cette réaction méningée par l'action toxique des endotoxines parasitaires libérées par la trypanolyse médicamenteuse. Nous comprenons alors très bien que cette réaction toxique se produise au début du traitement, s'améliore ensuite à mesure que l'agent causal disparaît et que l'action bienfaisante de la tryparsamide se fait sentir sur le tissu nerveux.

Si donc le traitement est insuffisamment prolongé, dans un certain nombre de cas, il existe une réaction méningée qui constituera un milieu tout à fait propice au développement des quelques trypanosomes qui auront échappé à l'action trypanocide du médicament, et la rechute sera presque fatale.

3° *Sensibilité du trypanosome à la tryparsamide.* *Arséno-résistance du trypanosome.*

Comme pour tous les agents infectieux et parasitaires, il existe parmi les trypanosomes des souches très virulentes qui occasionnent très rapidement des lésions graves et entraînent la mort à bref délai, mais aussi des souches très peu virulentes qui ne créent que de légers troubles ou même sont parfaitement supportées par l'organisme. A. Sicé (51) rapporte le cas d'un malade qui, éloigné depuis 2 ans de toute zone endémique, a donné lieu à la découverte tout à fait fortuite de trypanosomes dans son sang et ne présentait aucun symptôme morbide. Mais beaucoup plus importante que la virulence est la question de la sensibilité des trypanosomes à l'action des arsenicaux, et la possibilité d'apparition d'une arsénorésistance des trypanosomes.

C. Crozatier (19), dans sa remarquable thèse, a mis déjà beaucoup d'ordre dans les données divergentes sur la question : « Dès « qu'on étudie le problème de l'arséno-résistance des trypanoso- « mes, on est frappé par la complexité des travaux et les diver- « gences d'idées des auteurs. Elles proviennent surtout des divers « sens donnés à l'expression « arséno-résistance » selon qu'elle est « employée par un pharmacologiste, un biologiste ou un médecin ».

Il y a en effet à différencier :

l'arséno-résistance propre au trypanosome étudié *in vitro*,

l'arséno-résistance des trypanosomes étudiée *in vivo* sur les animaux de laboratoire,

l'arséno-résistance de la trypanosomiase humaine chez le malade.

C'est en définitive cette dernière qui offre le plus d'intérêt pour le médecin. Il est bien évident que cette arséno-résistance de la

maladie est conditionnée par le facteur « arséno-résistance du trypanosome » pour une part assez importante.

La question de l'arséno-résistance des parasites et des trypanosomes en particulier date de 1908, époque à laquelle Ehrlich et ses collaborateurs publiaient leurs travaux préliminaires sur la résistance à l'atoxyl. Les auteurs obtenaient *in vivo* des souches de trypanosomes résistantes à l'atoxyl en injectant à des petits rongeurs infectés de trypanosomes normaux des doses d'atoxyl non stérilisantes. La répétition de ces doses insuffisantes augmentait la résistance des parasites. Les plus importants travaux sur la question ont été faits à l'Ecole de Liverpool par Warrington Yorke et ses collaborateurs. Ces travaux ont montré que :

a) *Par l'action* in vivo *et* in vitro *de doses insuffisantes de tryparsamide on obtient des trypanosomes arséno-résistants.* — W. Yorke et F. Murgatroyd (72) ont montré que cette arséno-résistance pouvait être obtenue *in vitro* en partant de ce principe, découvert par Ehrlich. En exposant une souche de *Tr. rhodesiense* à l'action de solutions de tryparsamide activée (trypanotoxyl de Levaditi), solution la plus concentrée possible que peut supporter le trypanosome, on obtient des parasites qui, même après passage sur la souris ont acquis un certain degré d'arséno-résistance. En répétant l'expérience plusieurs fois de suite (action de la tryparsamide activée et passage sur la souris), on obtient des trypanosomes de plus en plus résistants à l'action de la tryparsamide activée. Par ce procédé les auteurs ont pu obtenir une souche de trypanosomes 500 fois plus résistants à la tryparsamide que la souche originelle.

W. Yorke, F. Murgatroyd et Hawking (73) obtiennent les mêmes résultats en expérimentant *in vivo*. En traitant par la tryparsamide, à des doses telles qu'elles soient juste suffisantes pour ne pas débarrasser totalement le sang des parasites, des souris inoculées avec *Tr. rhodesiense*, puis en réinoculant d'autres souris avec ces parasites restés vivants et en traitant ces nouvelles souris avec des doses limites de tryparsamide, les auteurs arrivent à obtenir une souche de trypanosomes très arséno-résistante *in vivo*.

Ces constatations *in vitro* et *in vivo* sont exactement d'accord sur le point suivant à savoir que les conditions optima pour la production de l'arséno-résistance des trypanosomes sont réalisées lorsque les parasites sont exposés à plusieurs reprises à la plus forte quantité de tryparsamide compatible avec leur vie.

En France L. Launoy, Mlle Prieur et A. Angelot (23 et 24) ont confirmé entièrement ces expériences en se servant d'une souche de *Tr. annamense*.

b) *L'arséno-résistance ainsi obtenue présente un caractère de fixité et de conservation tel qu'elle se transmet héréditairement* au cours de passages multiples chez le même animal, chez des animaux différents et même après transmission cyclique par la glossine.

L. Launoy, Mlle M. Prieur et A. Angelot (23) et (24) ont montré que leur souche de *Tr. annamense* rendue expérimentalement résistante à la tryparsamide chez la souris a conservé ce caractère après 77 passages sur souris neuves sans entretien de résistance.

W. Yorke et F. Hawking (76) ont montré qu'une souche de *Tr. rodhesiense*, rendue résistante à l'atoxyl chez la souris, conserve pleinement sa résistance au médicament quand elle est passée chez le rat. De même une souche rendue résistante chez la souris conserve pleinement ses propriétés quand elle est passée chez le lapin et vice-versa. Ces résultats sont confirmés par L. Launoy et ses collaborateurs pour le *Tr. annamense* dont la résistance acquise chez le cobaye, loin de diminuer après passage sur la souris, est plutôt augmentée.

W. Yorke, F. Murgatroyd et F. Hawking (77) ont montré que *Tr. brucei* rendu arséno-résistant à la tryparsamide conserve sa résistance après transmission cyclique par *Gl. palpalis*. La même année, 1933, L. van Hoof et C. Henrard (60) faisaient les mêmes constatations avec *Tr. gambiense*. Voici leurs conclusions : « Le « *Tr. gambiense* rendu résistant au tryponarsyl (tryparsamide « belge) est cycliquement transmissible par *Gl. palpalis*. Ce carac- « tère de résistance au tryponarsyl se conserve intact après le « passage cyclique chez la tsé-tsé. Nous pouvons donc confirmer « avec certitude la propagation dans la nature de trypanosomes « résistants par les glossines ».

c) *L'arséno-résistance est polyvalente et se manifeste pour les divers arsenicaux tri ou pentavalents quel que soit l'arsenical qui l'a déclenchée.* — W. Yorke, F. Murgatroyd et F. Hawking (74) ont montré que des souches de trypanosomes rendues résistantes à l'atoxyl le sont également à tous les autres arsenicaux aromatiques pentavalents ou trivalents. Cependant cette résistance existe à des degrés différents. Ces recherches ont été confirmées par L. Launoy, Mlle M. Prieur et A. Angelot (23) et (24).

Dans le domaine expérimental, la notion d'arséno-résistance des trypanosomes est donc indiscutable. Mais si nous nous reportons maintenant à la trypanosomiase humaine, avons-nous la preuve que dans la nature il existe des souches de trypanosomes ayant acquis cette résistance chez l'homme à l'occasion de traitements par les arsenicaux ?

Nous devons répondre par l'affirmative. Différents auteurs ont

signalé des foyers d'arséno-résistance de la maladie dans lesquels il a été démontré qu'il s'agissait bien d'une résistance des parasites.

A. Barlovatz (7) rapporte l'existence de foyers d'arséno-résistance dans la région du Mayombe, au Congo Belge, qui est une région où les cures standard ont été le plus poussées : 15 injections d'atoxyl ou de tryparsamide. « Il s'agissait dans ces cas « bien de résistance des parasites et pas d'une particularité des « malades. Des cobayes inoculés n'étaient pas stérilisés, même « temporairement, par des doses de tryparsamide de l'ordre de « 1 g. par kilogramme de poids en injection sous-cutanée (obser- « vation inédite). D'autres cobayes envoyés au Laboratoire de « Léopoldville s'y montraient également réfractaires aux doses « habituelles de tryparsamide chez cet animal ».

Dans d'autres foyers d'arséno-résistance du Congo Belge, signalés par L. Dupuy (21) et par F. Spyrou (53), des observations analogues ont été faites par L. van Hoof, C. Henrard et E. Peel (64) : les souches de trypanosomes, provenant de malades de ces régions, inoculées au cobaye ont montré, en général, une arséno-résistance à la tryparsamide chez cet animal.

Chez le cobaye, en effet, inoculé avec des souches de divers trypanosomes, et en particulier avec *Tr. gambiense*, on obtient une stérilisation immédiate et définitive avec une seule injection de tryparsamide variant de 0,02 à 0,07 g. par kilogramme de poids d'animal. Lorsque l'on expérimente avec des souches arséno-résistantes ces doses doivent être plus ou moins considérablement augmentées. L. van Hoof et ses collaborateurs classent ainsi les degrés de résistance :

« D'après les épreuves sur cobaye nous pourrions classer les « souches congolaises de *Tr. gambiense* comme suit :

« *nullement résistantes :* guérison par une dose unique de 0,02 « à 0,07 g. par kilogramme (ce qui correspond à une dose pour un « homme adulte de 2 à 4 g.) ;

« *moyennement résistantes :* pour lesquelles il faut, suivant les « animaux des doses variant de 0,10 à 0,30 g. par kilogramme ;

« *fortement résistantes :* lorsque d'emblée les doses de 0,50 « à 1,50 g. par kilogramme ne stérilisent pas le sang périphéri- « que. »

Il est bien évident qu'il est impossible de pousser plus loin les essais car avec de telles doses de tryparsamide on arrive très bien à tuer l'animal avant les trypanosomes.

Dans la technique à suivre, les auteurs recommandent d'inoculer plusieurs animaux avec la souche à étudier. On attend que l'infection sanguine soit bien établie. Très souvent, à ce moment-là, les cobayes présentent une crise trypanolytique spontanée, il convient

alors d'attendre la fin de cette crise après laquelle l'animal est souvent (pas toujours) régulièrement positif dans le sang : ce qui facilite l'appréciation de l'efficacité de l'injection trypanocide. On injecte alors à chaque animal des doses différentes et croissantes de tryparsamide. De l'avis des auteurs, seule la dose unique provoquant la guérison définitive compte pour l'appréciation des limites de l'arséno-résistance. Les auteurs insistent sur le fait qu'il est nécessaire d'examiner journellement et pendant longtemps les animaux traités avant d'avoir la certitude de leur guérison définitive.

W. Yorke et ses collaborateurs ont montré que la souris peut servir comme le cobaye à ces expériences.

Il est donc tout à fait logique de conclure qu'une souche de trypanosomes qui résiste chez l'homme à l'action des arsenicaux trypanocides, qui résiste ensuite chez le cobaye ou la souris à des doses de tryparsamide nettement supérieures à celles qui stérilisent à coup sûr l'animal inoculé avec des trypanosomes normaux, *est bien une souche arséno-résistante.*

Nous avons donc là *un test biologique de l'arséno-résistance des trypanosomes.*

4° *Utilisation du médicament par l'organisme. Arséno-résistance de la maladie.*

Nous avons vu que l'action chimique seule des arsenicaux était incapable d'expliquer l'action trypanocide de ces médicaments et que cette action est fonction du degré d'utilisation du produit par l'organisme. Cette constatation est d'ailleurs une règle générale en chimiothérapie, et les travaux de V. Jancso et de ses collaborateurs ont précisé le rôle des défenses naturelles dans l'utilisation des médicaments chimiothérapiques.

Que l'organisme soit dans d'excellentes conditions et que, par l'effet de facteurs qui nous sont inconnus, il puisse utiliser au mieux de ses intérêts l'arsenical qui lui est fourni : l'action thérapeutique sera un succès immédiat et peut-être définitif.

Que l'organisme soit dans des conditions défavorables pour cette bonne utilisation du médicament : l'action thérapeutique sera un échec temporaire ou définitif.

Dans le premier cas, la maladie a été sensible au traitement arsenical ; dans le second cas, elle y a été insensible, elle lui a résisté et il est tout à fait logique de dire qu'il y a eu de l'*arséno-résistance*. Certains auteurs, dont A. Sicé (51), ne veulent parler d'arséno-résistance que dans les cas où il s'agit d'une souche de trypanosomes arséno-résistants et ils réservent le nom d' « échecs » aux autres cas où le traitement arsenical n'a pas agit.

De toute façon, il s'agit là d'une question de mot et il suffit de s'entendre. Il semble que la majorité des auteurs, et cette opinion est justifiée à notre avis, donne le nom « d'arséno-résistance » dans tous les cas où le traitement arsenical bien conduit a été sans effets ou n'a eu que des effets insuffisants, sans chercher à faire la part de ce qui revient au trypanosome et à l'organisme, tout comme on parle de « chimio-résistance » dans les cas où tous les médicaments chimiothérapiques essayés sont restés sans effets, sans chercher à savoir si le trypanosome en cause était ou n'était pas chimio-résistant.

Les facteurs qui conditionnent le succès du traitement de la maladie, et cela tant par l'arséno-résistance de cette dernière, sont au nombre de deux :

a) L'*arséno-résistance propre du trypanosome en cause.* — Il y a lieu de considérer une arséno-résistance immédiate et une arséno-résistance secondaire.

L'*arséno-résistance immédiate ou naturelle* est celle qu'apporte avec lui, au moment de l'infection, le trypanosome, déjà arséno-résistant dans la nature. Nous avons vu que de tels parasites existent.

L'*arséno-résistance secondaire ou acquise* est celle qu'acquiert un trypanosome, normal dans la nature au moment de l'infection, chez le malade lui-même, au cours du traitement de la maladie.

Cette arséno-résistance acquise du trypanosome au cours du traitement est contestée par certains auteurs. A. Barlovatz (7) fait remarquer que : « On produit l'arséno-résistance chez les petits « rongeurs infectés de trypanosomes en leur injectant une dose « non stérilisante ou non curative. La répétition des doses insuf- « fisantes augmente la résistance des parasites... Ces notions « expérimentales ont été appliquées à l'homme, et on a cru les « retrouver chez les malades. Une certaine confusion s'est intro- « duite dans ce domaine, résultant du manque de précision des « termes employés. L'arséno-résistance est souvent et uniquement « attribuée à un « traitement insuffisant » sans prendre garde que « ce terme a une signification différente chez le petit rongeur et « chez l'homme. La souris peut être en effet guérie à coup sûr par « une dose d'arsenical non mortelle, tandis que chez l'homme il « n'en est pas ainsi ».

De même A. Sicé (51) « L'arséno-résistance est une adaptation « du flagellé artificiellement obtenue par l'entremise de doses « médicamenteuses minimes et répétées, qui désarment le terrain « en même temps qu'elles prémunissent le trypanosome contre « l'action ultérieure, non pas seulement du composé expérimenté, « mais aussi du groupe chimique auquel il se rattache. Les doses

« d'orsanine, de trypoxyl et de tryparsamide qui sont utilisées au « cours des traitements, représentent, dans la majorité des cas, des « doses limites qu'il est prudent de ne pas dépasser si l'on veut « demeurer à l'abri de complications et d'accidents qui peuvent « aboutir à la mort. Imputer à ces doses fortes les effets de doses « minimes et répétées, non pas en toute occurence, mais dans « quelques cas particuliers, ne paraît pas une interprétation plau- « sible ».

Nous devons faire tout d'abord remarquer, et nous l'avons vu plus haut, que l'obtention expérimentale de l'arséno-résistance nécessite l'action répétée sur les trypanosomes de « la plus forte quantité de médicament compatible avec leur vie », s'il s'agit de doses minimes c'est qu'expérimentalement ces doses suffisent du moins au début, et nous avons vu que par la suite les doses supportées atteignent ou peuvent atteindre des chiffres impressionnants qui dépassent largement les possibilités thérapeutiques chez l'homme.

D'autre part, si l'on peut encore mettre en doute la possibilité d'arséno-résistance avec un traitement bien conduit, il n'en est plus de même *quand l'arsenical est mal choisi pour la période de la maladie* et que, de plus, *le traitement est insuffisant en doses ou en nombre d'injections.*

Si par exemple on traite à l'atoxyl un malade qui est positif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, on arrivera sans doute à stériliser son sang, mais les trypanosomes des centres nerveux seront justement soumis à l'action de doses minimes et répétées qui les mettront exactement dans les conditions d'une expérience. Car, bien entendu, lorsqu'on dit que l'atoxyl ne passe pas la barrière méningée on veut dire qu'il ne la passe pas suffisamment pour avoir une action thérapeutique au niveau des centres nerveux. La réaction méningée atoxylique existe (A. Barlovatz) (8), et l'emploi de l'atoxyl en période nerveuse se traduit souvent par un coup de fouet donné aux lésions. Si A. Sicé (48) a pu écrire dès 1930 « Toute irritation du système nerveux contre-indique l'emploi de l'atoxyl », nous pensons pouvoir en donner deux raisons : la première est le coup de fouet donné aux lésions nerveuses, la deuxième est l'apparition d'arséno-résistance des trypanosomes qui rend aléatoire les traitements ultérieurs les mieux conduits. On conçoit de plus fort bien que si ce traitement à l'atoxyl est fait à des doses insuffisantes ou s'il est irrégulier, les conditions d'obtention de l'arséno-résistance n'en seront que mieux réalisées.

b) *L'utilisation de l'arsenical par l'organisme.* — Les réactions de l'organisme sont individuelles et imprévisibles. Il est des malades qui paraissent faiblement atteints, dont l'infection est

récente, qui présentent une atteinte nerveuse minime et, chez qui, le traitement correctement appliqué est complètement inefficace. Il en est d'autres qui sont gravement atteints, dont l'état général est déjà très déficient, dont les symptômes nerveux sont importants et la réaction liquidienne très avancée, et qui sont guéris après une seule cure de tryparsamide : on a parlé de résurrection et de miracle.

Mais ce sont là des cas extrêmes, et, en règle générale, un bon état physique et un bon équilibre physiologique ont beaucoup plus de chances d'amener le succès du traitement qu'un état général déficient et que toutes causes d'affaiblissement de l'organisme.

L'importance de cette intervention du terrain est bien démontrée par le fait qu'on observe des arséno-résistances manifestes en dehors de toute cause imputable au trypanosome lui-même, lequel inoculé au cobaye réagit parfaitement bien à l'injection de tryparsamide (Walvarens cité par M. Vaucel) (69).

Cette intervention du terrain a été expérimentalement démontrée par M. Adant (2) sans qu'il s'en doute. Cet auteur, expérimentant après W. Yorke et ses collaborateurs, fait agir sur *Tr. pecaudi* de la tryparsamide activée en solution suffisamment diluée pour que tous les trypanosomes ne soient pas tués, et récupérant ensuite les parasites restés vivants les inocule à la souris. L'auteur constate que, chez cet animal, la tryparsamide a la même action que normalement. De plus, les parasites provenant de cette souris soumis de nouveau à l'action de la tryparsamide activée *in vitro* réinoculés à une autre souris ne se montrent nullement arséno-résistants chez l'animal et sont détruits par des choses normales de tryparsamide. L'auteur a estimé n'avoir pu reproduire les expériences sur l'obtention de souches de trypanosomes arséno-résistants. Pour nous cette expérience montre que :

1° Un trypanosome rendu *in vitro* résistant à la tryparsamide activée n'en est pas pour cela arséno-résistant *in vivo* ;

2° L'action *in vivo* de la tryparsamide résulte du complexe « organisme + tryparsamide », dans le cas particulier « cobaye + tryparsamide », complexe bien particulier à l'individu.

Cette utilisation par l'organisme du médicament employé, toutes choses égales par ailleurs du côté des défenses naturelles, ne pourra donner de bons résultats que si le trypanocide choisi est celui qui convient à la période de la maladie et s'il est donné à des doses suffisantes et suffisamment prolongées.

Choix du trypanocide. — Nous avons vu que l'atoxyl donne de bons résultats en période lymphatico-sanguine, mais qu'il est formellement contre-indiqué en période nerveuse. Nous avons vu également que le 270 F. donne d'excellents résultats en première

période, mais qu'à la période nerveuse il est nettement inférieur à la tryparsamide. Nous avons vu enfin que la tryparsamide est le moins bon des trypanocides sanguins, mais qu'elle est par contre le seul médicament de la période nerveuse. L. Lore et J. Marty (35) ont montré même que l'emploi de la tryparsamide, alors que les centres nerveux sont intacts, donne dans la majorité des cas la possibilité d'une évolution nerveuse arséno-résistante.

A ce sujet une observation rapportée par R. Martin et H. M. Moniee (36) est démonstrative. Les auteurs rapportent le cas d'un malade européen, reconnu trypanosomé en première période au Gabon qui reçut 15 injections de tryparsamide avec dose maxima de 0,04 par kilogramme de poids (soit 2,30). Deux mois après, le malade avait de nouveau des trypanosomes dans le sang. Il est remis à une cure de 12 injections de tryparsamide allant jusqu'à 0,055 par kilogramme de poids (soit 3,30 par injection).

Le malade rentre en France à la fin de cette deuxième cure et est vu par les auteurs à l'hôpital Pasteur. On retrouve des trypanosomes dans son sang, et une rachicentèse donne 6, 0,32, 0 T.

Le malade est alors traité par 10 injections de 270 F. à la dose maxima de 0,035 par kilogramme de poids (soit 2,25 par injection). Deux mois après, le malade est toujours porteur de trypanosomes dans le sang.

Devant la persistance de l'infection et l'échec des arsenicaux, le malade est alors traité par l'émétique qui stérilise la circulation périphérique. Et les auteurs concluent :

« Nous tenons à faire remarquer les inconvénients graves du « traitement à la tryparsamide *à doses faibles*. Ces faits montrent « bien la faillite fréquente de la tryparsamide prescrite à doses « insuffisantes dans le traitement des trypanosomés et l'installa- « tion possible d'une arséno-résistance qui laisse désarmée la thé- « rapeutique ultérieure et compromet grandement l'avenir des « malades. »

Parler de « doses insuffisantes » pour un traitement à la tryparsamide allant jusqu'à 0,04 par kilogramme de poids ! Non, si une arséno-résistance s'est manifestée chez ce malade ce n'est pas parce que les doses de tryparsamide étaient insuffisantes, mais parce que la maladie étant à sa première période aurait dû être traitée par l'atoxyl ou le 270 F., mais non par la tryparsamide.

Pour parler d'arséno-résistance, encore faut-il en avoir contrôlé la réalité par l'application du trypanocide qui convient. Nombre d'auteurs n'ont pas fait cette discrimination et publient des observations d'arséno-résistance qui n'en sont point et dont quelques-

unes même en apportent la preuve avec elles. Comme l'écrivait M. Vaucel (68) dès 1931 : « Tant que la thérapeutique n'a eu à sa « disposition que l'atoxyl et les autres arsenicaux trivalents, les « lésions méningées de la trypanosomiase ont toujours été « « arséno-résistantes » ».

C. Crozafon (19) lui-même, qui pourtant, à plusieurs reprises, fait remarquer l'importance du choix du trypanocide suivant la période de la maladie, cite des observations nullement démonstratives.

Par exemple M. Muraz et G. Vaisseau (37) rapportent l'observation suivante (citée par Crozafon dans sa thèse).

« Secteur Kémo-Gribingui, n° 1*a* spécial.
« Observation I. — Azinda Yakolo, sexe féminin, 30 ans, 56 kg., fiche n° 6, tome I.
« Diagnostic le 7 novembre 1929. Suc gangl. = + + ; P. L. = 240, 0,45.
« Du 7 nov. 1929 au 1er fév. 1930, reçoit 20 g. 25 de tryparsamide. Le poids passe de 56 a 58 kg.
« Ce traitement terminé : L. C. R. = normal, mais C_3 = + T.
« Du 11 fév. au 8 mars 1930, reçoit 4 g. 10 de trypoxyl. Le poids est passé de 58 à 60 kg. Le 17 mars 1930 : C_3 = o T. »

Il ne peut être question d'arséno-résistance, bien au contraire les deux médicaments employés ont parfaitement agi, chacun en ce qu'il est capable de faire. La cure de tryparsamide a eu raison de la phase nerveuse, et la cure de trypoxyl a eu raison de la phase lymphatico-sanguine. Que demander de plus?

De même A. Barlovatz (7) rapporte l'observation suivante (citée par C. Crozafon dans sa thèse) :

« 6 cas venant tous de l'infime village de Shakasumbi.
« Observation I. — Muenze, femme, 30 ans, 38 kg., lèpre maculeuse.
« Traitée en été 1929 par un agent sanitaire avec 10 fois 2 g. de tryponarsyl parce que porteuse de ganglions cervicaux suspects (ponction négative).
« Le 21-8-32 : P. G. = + T ; P. L. = 3,2 cellules, albumine normale.
« Reçoit le 21-8, 1 g. de tryponarsyl ; le 30-8, 1,80 ; le 31-8, 6 cg. d'émétique. Perdue de vue, comme les malades suivants, par suite d'absence, jusqu'au 8-10-32, où elle commence par une dose de 2 g. de tryponarsyl un traitement régulier.
« Reçoit donc du 8-10 au 27-11, 15 g. de tryponarsyl (5 cg. par kg. de poids et par semaine). Le 2-12 : TC = + T (triple centrifugation du sang positive).
« Les ganglions ont disparu.
« Reçoit 0,70 de trypoxyl et le 4-12, TC = o T (triple centrifugation négative).
« Mise alors au moranyl. »

Comment parler d'arséno-résistance pour une malade chez laquelle il a suffi de pratiquer une injection de 0,70 de trypoxyl pour amener la stérilisation immédiate du sang ?

Doses suffisantes et suffisamment prolongées. — Comme l'a dit R. Arnaud (3) à la manière de Ricord : « Prenez un trypanosome « à état général légèrement déficient ; commencez par lui donner « des doses trop faibles à espaces trop grands ; terminez trop tôt « votre série d'injections, et vous verrez bien souvent les trypano- « somes continuer à habiter, comme si de rien n'était, la circulation « périphérique ».

L'accord est depuis longtemps unanime là-dessus et le fait a été signalé par la plupart des auteurs. Les observations que nous avons rapportées en sont la vérification dans le temps. Nous avons vu en effet que les traitements insuffisants amenaient un grand pourcentage d'échecs immédiats, pourcentage exactement superposable à celui qui était obtenu 20 ans auparavant, à l'époque des essais de la tryparsamide.

Nous avons vu que Chesterman (64) pour éviter le danger des doses insuffisantes est allé jusqu'à prescrire et conseiller des doses véritablement trop fortes. Les résultats qu'il obtient avec ses doses n'étant pas supérieurs à ceux obtenus avec les doses utilisées par les médecins français, ce sont ces dernières qu'il faut considérer comme suffisantes.

Les traitements insuffisants commencent par donner un important pourcentage d'échecs immédiats. Parmi ces échecs, chez les uns la reprise du traitement et d'un bon traitement, peut amener de bons résultats ; chez les autres, malgré un traitement bien conduit, s'installe l'arséno-résistance de la maladie : que cette arséno-résistance soit due à une résistance acquise propre au trypanosome, ou à une résistance du terrain, ou encore à l'association des deux. Et l'on peut conclure avec A. Sicé (51) : « Tout traite- « ment insuffisant, trop tôt interrompu, conduit avec irrégularité, « est plus nocif qu'utile, car il prépare généralement l'insuccès des « reprises ultérieures d'une thérapeutique plus efficace ».

Et le danger de ces traitements insuffisants, le danger de cette arséno-résistance de la maladie, acquiert une importance capitale quand il s'agit de trypanosomiase nerveuse. En effet, comme l'a précisé M. Vaucel (69) : « Pour lutter contre la trypanosomiase « sanguine qui a résisté à un traitement arsenical, il suffit le plus « souvent de changer de préparation. Il n'en est plus de même si la « tryparsamide a échoué dans le traitement de la trypanosomiase « méningée ». Nous restons alors complètement désarmés, du moins dans l'état actuel de nos connaissances, les récents médicaments

trypanocides (en particulier les diamidines) n'ayant pas encore dépassé le stade expérimental.

En définitive, et si nous ne tenons pas compte des erreurs de traitements qui ne doivent plus actuellement se produire, et si nous supposons qu'un traitement correct est appliqué, l'arséno-résistance de la trypanosomiase humaine dépend de deux facteurs qui sont :

d'une part la présence d'une souche de trypanosomes résistants,

d'autre part la mauvaise utilisation des arsenicaux par l'organisme.

Les deux cas extrêmes sont donc les suivants :

1) Souche de trypanosomes nullement arséno-résistants, utilisation maximum des arsenicaux par l'organisme : *succès immédiat, définitif.*

2) Souche de trypanosomes fortement arséno-résistants, très mauvaise utilisation des arsenicaux par l'organisme : *échec immédiat et pronostic fatal.*

Entre ces deux cas extrêmes tous les intermédiaires peuvent se rencontrer, selon les degrés de variation de ces deux facteurs.

Quelle est, en pratique, l'importance relative de ces deux facteurs. Il est difficile de le dire à l'heure actuelle. Les recherches de L. Van Hoof, C. Henrard et E. Peel (64) portent encore sur un trop petit nombre d'examen de souches de trypanosomes. Cependant ces auteurs, expérimentant sur 75 souches de *T. gambiense* récoltées au Congo Belge, au hasard des diagnostics et sans qu'un traitement ait permis de préciser l'existence ou non d'arséno-résistance, ont trouvé que l'arséno-résistance naturelle des trypanosomes existait dans 24 o/o des souches. Cette résistance a été décelée par l'inoculation au cobaye, selon le procédé indiqué plus haut, et que nous considérons, avec ces auteurs, comme un test biologique de la résistance propre du trypanosome.

Cette arséno-résistance naturelle des trypanosomes semble donc être assez fréquente et il était naturel que différents auteurs en aient signalé le danger pour l'avenir. Une hypothèse de A. Barlovatz (7) est en effet à retenir à ce sujet, c'est que dans une région où tous les malades sont soumis au traitement arsenical, on peut supposer que ce dernier fera une sélection parmi les parasites et ne laissera subsister et se perpétuer que les plus résistants.

L. Van Hoof, C. Henrard et E. Peel (64) ont apporté par leurs travaux un peu de lumière sur ce sujet. Ces auteurs ont étudié la transmission cyclique par *Gl. palpalis* de 96 souches de *T. gambiense* provenant du Congo Belge. Ils ont établi pour chaque souche l'indice de transmissibilité cyclique par la glossine. En groupant les expériences voici les résultats obtenus :

« *a*) Mouches nourries sur des malades récemment diagnostiqués

« et non traités, que la maladie soit à une période récente ou « avancée :

Indice = 4,65.

« *b*) Mouches nourries sur des malades porteurs de trypanoso- « mes arséno-résistants, mais avant qu'ils n'aient eu des traitements « prolongés et inefficaces, l'arséno-résistance des trypanosomes « ayant été éprouvée sur des animaux de laboratoire :

Indice = 4,16.

« *c*) Mouches nourries sur des malades graves, déjà traités, dont « les trypanosomes sont ou ne sont pas arséno-résistants, mais qui « ont fait des rechutes malgré les traitements les plus persévérants :

Indice = 1,68.

« *d*) Mouches nourries sur des malades avancés, non traités, et « porteurs de trypanosomes nullement arséno-résistants :

Indice = 2,27.

« Il y a donc ainsi une influence incontestable des cures théra- « peutiques sur la transmissibilité cyclique des trypanosomes par la « glossine. »

Les mêmes auteurs avaient déjà montré (61 et 62) en étudiant diverses influences modificatrices de la transmissibilité cyclique du *Tr. gambiense* par *Gl. palpalis*, comment les repas pris par des glossines sur des animaux imprégnés de médicaments peuvent atténuer la virulence des flagellés et en diminer la transmissibilité.

Ces travaux nous montrent que les trypanosomes de malades arséno-résistants sont transmis deux fois moins bien que ceux (arséno-résistant ou non) des malades non encore traités. Donc, si d'une part le nombre des arséno-résistances augmente avec le nombre des traitements pratiqués, nous voyons que d'autre part les trypanosomes des cas d'arséno-résistance sont beaucoup moins bien transmis par la glossine, ce deuxième facteur doit dans une certaine mesure compenser le premier, et nous allons voir qu'à l'heure actuelle un état d'équilibre semble s'être établi.

Reprenons maintenant la courbe des résultats obtenus à l'Institut Pasteur de Brazzaville de 1924 à 1943. De 1924 à 1930, nous avons la courbe des succès ascendants à mesure que se règle l'application du traitement à la tryparsamide. Puis, et l'hypothèse de A. Barlovatz doit s'appliquer à cette période, de 1930 à 1937 le pourcentage des succès décroît, le nombre des arséno-résistances devenant de plus en plus fort. Enfin, il se produit un état d'équilibre entre les arséno-résistances et la moins grande transmissibilité des trypanosomes par la glossine, et nous constatons depuis cinq années une courbe en plateau qui montre que la période de stabilisation est obtenue. Il semble donc bien que, sur le plan général, le danger d'une arséno-résistance généralisée ne soit pas à craindre pour l'avenir.

Définition de l'arséno-résistance.

Nous avons vu que nous possédions un test biologique pour déterminer l'arséno-résistance propre des trypanosomes. Comment définir maintenant l'arséno-résistance de la maladie ? Nous nous heurtons là à de sérieuses difficultés. En effet, l'arséno-résistance du trypanosome est une qualité stable qu'on peut titrer. Il n'en est pas de même pour l'arséno-résistance de la maladie qui est conditionnée par des facteurs variables.

Il est un certain nombre de malades chez lesquels la première cure arsenicale ne donne qu'une amélioration et chez qui une deuxième cure appliquée immédiatement après donne un succès complet et définitif. C'est en tenant compte de ces faits que A. Sicé (48), M. Vauvel et G. Saleun (71) se sont élevés à plusieurs reprises contre la cure standard préconisée par Muraz de 12 injections annuelles.

Il est d'autres malades chez qui la première cure donne un bon résultat immédiat, mais pour lesquels le contrôle trimestriel fait apparaître une reprise de l'évolution. Un nouveau traitement rétablit la situation parfois définitivement, mais parfois aussi pour un temps seulement, et 3 mois, 6 mois ou un an plus tard il se produit de nouveau une rechute. Ceci jusqu'au jour où, soit la maladie paraît définitivement jugulée, soit subsiste un état subnormal compatible avec une longue survie, soit enfin le traitement n'apporte plus d'amélioration et la maladie poursuit son évolution fatale. A partir de quel moment, à partir de quelle rechute est-on en droit de parler d'arséno-résistance ?

De plus, s'il est facile d'apprécier l'évolution d'un malade en première période par la constatation du trypanosome dans son sang ou ses ganglions, il n'en est plus de même en période nerveuse où la constatation du trypanosome dans le liquide céphalo-rachidien n'est plus obligatoire. Les éléments d'appréciation sont la leucocytose et l'albuminose, surtout cette dernière. Nous avons parlé de l'albuminose résiduelle de Broden et Rhodain, à partir de quel taux d'albumine peut-on considérer que le malade est guéri ?

Dans les différentes définitions données de l'arséno-résistance, les auteurs n'ont pas tenu compte de ces inconnues, ce qui les rend incomplètes.

La définition de F. Spyrou (53) : « une persistance des trypano-« somes dans la circulation périphérique chez des trypanosomés « ayant suivi un traitement rationnel aux arsenicaux », ne peut s'appliquer qu'à la première période de la maladie et ne tient pas

compte de la stérilisation possible par un deuxième traitement.

La définition de M. Vaucel (69) : « Nous appelons arséno-résis-« tance en clinique la stabilisation de la formule liquidienne du « L. C.-R. à un taux d'hyperalbuminose voisin de 0,40, seuil impos-« sible à franchir malgré la continuation du traitement, et présage « infaillible d'une reprise d'évolution de la maladie, avec présence « de parasites dans le L. C.-R. » ne s'applique qu'à la période nerveuse et n'indique pas le moment où on doit considérer comme suffisante la continuation du traitement.

La définition de C. Chozafon (19) : « L'arséno-résistance est la « résistance aux arsenicaux des manifestations de la trypanoso-« miase habituellement et rapidement influencée par ces médica-« ments » est par trop générale et n'indique aucun moyen pratique d'affirmer l'arséno-résistance.

Peut-on faire mieux ? nous le pensons, en considérant, d'une part le fait que dans la première période de la maladie une seule cure au 270 F. donne 96 o/o de succès immédiats ; d'autre part, que dans la période nerveuse une seule cure à la tryparsamide donne en moyenne 60 o/o de succès immédiats, que parmi les 40 o/o restants la moitié donne lieu à un succès immédiat après une deuxième cure appliquée un mois après la première et qu'enfin les malades qui ont subi de la sorte deux cures successives et qui n'en ont pas retiré un succès immédiat sont pratiquement tous voués à l'échec définitif à plus ou moins longue échéance (notions exprimées par M. Vaucel et G. Salkun) (71).

Nous nous croyons en mesure de pouvoir affirmer l'arséno-résistance chez un malade (qu'il soit nouveau ou ancien malade déjà traité) à partir du moment *où le contrôle, pratiqué à la fin et un mois après la fin de la deuxième cure successive arsenicale, ne montre pas la stérilisation de la circulation périphérique et une formule liquidienne normale ou subnormale* (albumine résiduelle).

Nous proposons donc comme définition : l'arséno-résistance dans la trypanosomiase humaine est caractérisée par l'échec du traitement arsenical bien conduit et approprié à la période d'évolution de la maladie. Cet échec se traduit, après l'application de deux cures successives, au contrôle effectué à la fin et un mois après la fin de la deuxième cure, par la présence de trypanosomes dans la circulation périphérique ou la persistance d'une formule liquidienne anormale (compte non tenu d'une albumine résiduelle possible, non accompagnée de leucocytose). La part revenant au trypanosome dans cette arséno-résistance est facilement déterminée par inoculation au cobaye selon la méthode des auteurs belges.

Conclusions

1° Les traitements insuffisants à la tryparsamide dans la trypanosomiase humaine en période nerveuse conduisent à des échecs et favorisent, beaucoup plus que les traitements bien conduits, l'apparition de l'arséno-résistance.

2° Dans un certain nombre de cas, il existe au début du traitement de la trypanosomiase nerveuse par la tryparsamide une réaction méningée, à forme d'hyperleucocytose, qui disparaît à la fin du traitement bien conduit, mais qui peut être la cause de rechute quand le traitement est arrêté trop tôt. Nous pensons que cette réaction méningée est due à l'action des endotoxines libérées par la trypanolyse médicamenteuse.

3° Pour parler d'arséno-résistance dans la trypanosomiase humaine, encore faut-il avoir employé l'arsenical qui convient à la période de la maladie.

4° L'arséno-résistance est conditionnée par deux facteurs qui sont, d'une part, l'arséno-résistance propre du trypanosome en cause et d'autre part, la mauvaise utilisation des arsenicaux par l'organisme.

5° Le danger de l'arséno-résistance pour l'avenir de la trypanosomiase humaine semble actuellement stabilisé, compensé qu'il est par la moins grande transmissibilité par la glossine des trypanosomes hébergés par les malades arséno-résistants.

6° L'arséno-résistance dans la trypanosomiase humaine est caractérisée par l'échec du traitement arsenical bien conduit et approprié à la période d'évolution de la maladie. Pratiquement, cet échec se traduit, après l'application de deux cures se succédant sans interruption, au contrôle effectué à la fin et un mois après la fin de ce traitement, par la présence de trypanosomes dans la circulation périphérique ou la persistance d'une formule liquidienne anormale (compte non tenu d'une albumine résiduelle possible, non accompagnée d'hyperleucocytose).

La part revenant au trypanosome dans cette arséno-résistance est déterminée par l'inoculation de la souche au cobaye selon le procédé de Van Hoof et de ses collaborateurs.

Service de Santé du Moyen Congo.
Brazzaville, mars 1945.

Bibliographie

1. Abbatucci. — A propos du traitement de la maladie du sommeil par le tryparsamide. *Ann. Méd. et Phar. Col.*, 1926, p. 235.
2. Adant (M.). — Au sujet de l'arséno-résistance des trypanosomes. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, p. 57.

3. Arnaud (R.). — Au sujet de l'arséno-résistance dans la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, p. 461.
4. Barlovatz (A.). — Arséno-résistance dans le traitement de la trypanosomiase humaine par le tryponarsyl. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1929, p. 201.
5. — Arséno-résistance dans la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, p. 291.
6. — La trypanosomiase arséno-résistante est-elle transmissible à l'homme? *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, p. 499.
7. — Une démonstration statistique de la transmission à l'homme de trypanosomes résistants au tryponarsyl. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1933, p. 623.
8. — La réaction méningée atoxylique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935, p. 823
9. Blanchard et Laigret. — Premiers résultats du traitement de la maladie du sommeil par le tryparsamide à l'Institut Pasteur de Brazzaville. *Ann. Méd. et Phar. Col.*, 1925, p. 131.
10. Boisseau (R.). — Rapport sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur de Brazzaville pendant l'année 1932.
11. — *Idem*, pendant l'année 1933.
12. — *Idem*, pendant l'année 1934.
13. J. Ceccaldi. — *Idem*, pendant l'année 1939.
14. — *Idem*, pendant l'année 1940.
15. — *Idem*, pendant l'année 1941.
16. — *Idem*, pendant l'année 1942.
17. — *Idem*, pendant l'année 1943.
18. Chesterman (C. C.). — Some results of tryparsamide and combined treatment of Gambian Sleeping Sickness. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1932, p. 415.
19. Crozafon (G.). — L'arséno-résistance des trypanosomoses humaines. *Thèse Bordeaux*, 1936.
20. Dubois (A.). — A propos du mode d'action de la tryparsamide sur les Trypanosomes. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1930, p. 87 et 1931, p. 101.
21. Dupuy (L.). — La maladie du sommeil dans les régions soumises à l'action du Fonds Reine Elisabeth pour l'assistance médicale aux indigènes du Congo Belge. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, mars 1935 et mars 1936.
22. Laigret (J.). — Traitement de la trypanosomiase humaine par la tryparsamide. *Ann. Inst. Past.*, 1926, p. 173.
23. Launoy (L.), Prieur (Mlle M.). et Angelot (A.). — Préparation et étude d'une souche de *Tryp. annamense* rendue résistante à la tryparsamide. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935, p. 857.
24. — Suite à l'étude d'une souche de *Tryp. annamense* rendue résistante à la tryparsamide. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936, p. 759.
25. Laveran (A.) et Pettit (A.). — Des trypanotoxines. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1911, p. 42.
26. Ledentu (G.). — Quelques résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil par la tryparsamide. *Ann. Inst. Past.*, 1927.
27. — Où en sont le traitement et la prophylaxie de la maladie du sommeil. *Ann. Méd. et Phar. Col.*, 1928, p. 188.
28. — Au sujet des trypanotoxines. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1928, p. 544.

29. Ledentu (G.) et Vaucel (M.). — Nouveaux essais de traitement de la maladie du sommeil par la tryparsamide. *Ann. Inst. Past.*, 1927.
30. Léger (M.). — Trypanosomiase humaine méningée et tryparsamide. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, p. 950.
31. Léger (M.) et Sicé (A.). — Considérations sur les modifications pathologiques tardives du liquide céphalo-rachidien dans la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, p. 340.
32. Lefrou et Ouzilleau. — Essai du tryparsamide dans le traitement de la maladie du sommeil. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1922, p. 802.
33. Levaditi (C.). — Mécanisme d'action des composés arsenicaux dans les trypanosomiases. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1909, p. 45.
34. Levaditi (C.) et Delorme. — Mécanisme pathogénique des accidents nerveux tardifs des trypanosomiases. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, p. 1693.
35. Lore (L.) et Marty (J.). — De l'efficacité de la tryparsamide chez les trypanosomés en deuxième période. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1933, p. 959.
36. Martin (R.) et Monier (H. M.). — Sur un cas de trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, p. 657.
37. Muraz (M.) et Vaisseau (G.). — De divers types d'arséno-résistance dans les traitements actuels de la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, p. 260.
38. Mestrezat (W.). — Introduction à l'étude chimique des réactions organiques. Séméiologie du liquide cépalo-rachidien dans les infections sous-arachnoïdiennes. *Ann. Inst. Past.*, 1924, p. 719.
39. Pearce (Miss L.). — Analyse des travaux de Miss Pearce par le Professeur Mesnil. *Bull. de l'Inst. Pasteur*, 1922, p. 243.
40. Saleun (G.). — Rapport sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur de Brazzaville pendant l'année 1935.
41. — *Idem*, pendant l'année 1936.
42. — *Idem*, pendant l'année 1937.
43. — *Idem*, pendant l'année 1938.
44. Sicé (A.). — *Archives de l'Institut Pasteur de Brazzaville*, 1928.
45. — *Archives de l'Institut Pasteur de Brazzaville*, 1929.
46. — La rachicentèse dans la trypanosomiase humaine. Ses indications, sa valeur. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, p. 77, 222 et 307.
47. — La rachicentèse dans la trypanosomiase humaine. A propos de la note de A. Dubois. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, p. 582.
48. — Remarques sur les conceptions actuelles du traitement de la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, p. 721.
49. — L'Institut Pasteur de Brazzaville et la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, p. 5.
50. — A propos de quelques échecs de l'action trypanocide des composés arsenicaux. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, p. 660.
51. — *La trypanosomiase humaine en Afrique intertropicale.* Vigot frères, Paris, 1937.
52. Sicé (A.), Cousin (E.) et Rivoalen (P.). — De l'utilisation de la tryparsamide appliquée au traitement de la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1933, p. 946.
53. Spyrou (F.). — Trypanosomés arséno-résistants et fortes doses de tryponarsyl. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, décembre 1933.

54. Stevenson (A. C.). — Demonstration of sections showing *Tryp. gambiense* in the brain substance of a case of Sleeping Sickness. *Trans. Royal Soc. Med. and Hyg.*, 1922, p. 135.
55. Van den Branden. — La tryparsamide chez les trypanosés chroniques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1925.
56. — Au sujet de l'arséno-résistance dans le traitement de la trypanosomiase humaine par le tryponarsyl. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1920, p. 540.
57. — Influence défavorable d'un traitement insuffisant et irrégulier sur les résultats obtenus par le tryponarsyl dans le traitement de la trypanosomiase humaine. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1932, p. 375.
58. Van den Branden et Appelmans. — Troubles visuels de la trypanosomiase humaine. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1934, p. 91.
59. Van den Branden et Van Hoof (L.). — Résultats de l'observation de malades trypanosomé traités au tryparsamide. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1923, p. 606.
60. Van Hoof (L.) et Henrard (C.). — La transmission cyclique de races résistantes de *Tryp. gambiense* par *Gl. palpalis*. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, juin 1933 et mars 1934.
61. Van Hoof (L.), Henrard (C.) et Peel (E.). — Influences modificatrices de la transmissibilité cyclique du *Tryp. gambiense* par *Gl. palpalis*. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, juin 1937.
62. — Action de repas médicamenteux sur l'évolution des trypanosomes pathogènes chez la *Gl. palpalis*. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, septembre 1937.
63. — Note préliminaire sur le rôle du porc indigène comme réservoir de *Tryp. gambiense*. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, p. 79 et 1245.
64. — Contribution à l'épidémiologie de la Maladie du Sommeil au Congo Belge. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1938, p. 143.
65. Van Slype (W.). — Instabilité liquidienne de certains trypanosomés traités par la tryparsamide. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935, p. 432.
66. Vaucel (M.). — Traitement de la trypanosomiase humaine par l'atoxyl, le 270 Fourneau et la tryparsamide. Résultats acquis en A. E. F. *Ann. Méd. et Phar. Col.*, 1929, p. 403.
67. — Rapport sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur de Brazzaville pendant l'année 1930.
68. — *Idem*, pendant l'année 1931.
69. — Les acquisitions nouvelles dans l'étude des trypanosomiases. *Ann. Méd. et Phar. Col.*, 1933, p. 25.
70. Vaucel (M.) et Boisseau (R.). — L'action du moranyl dans l'arséno-résistance de la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, p. 374.
71. Vaucel (M.) et Saleun (G.). — Thérapeutique et prophylaxie de la trypanosomiase en A. E. F. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, p. 834.
72. Yorke (W.) et Murgatroyd (F.). — The action in vitro of certain Arsenical and Antimonial compounds on *Tr. rhodesiense* and on atoxyl and acriflavin resistant strains of this parasite. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1930, p. 449.
73. Yorke (W.), Murgatroyd (F.) et Hawking. — The action in vivo of certain Arsenical and Antimonial and Bayer 205 on *Tr. rho-*

desiense and on atoxyl and acriflavin resistant strains of this parasite. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1931, p. 313.

74. — Comparison of strains of *Tr. rhodesiense* made resistant to various arsenicals and antimonials, to Bayer 205 and to acriflavin, respectively. *Ann. Trop. Méd. and Parasit.*, 1932, p. 577.

75. — The production of resistant strains by exposure of trypanosomes to reduced tryparsamide *in vitro*. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1931, p. 521.

76. — Effect of passage through glossina on the resistance of a tryparsamide-fast strain. *British Med. Jl.*, 1933, p. 176.

77. Yorke (W.) et Hawking (F.). — Is the resistance of a drug-fast trypanosome modified by transference to a different species of vertebrate-host? *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1932, p. 215.

SUR LA FILARIOSE A *W. BANCROFTI* EN GUYANE FRANÇAISE LA LYMPHANGITE ENDÉMIQUE ET L'ÉLÉPHANTIASIS DES PAYS CHAUDS

Par H. FLOCH et P. de LAJUDIE (*)

La première recherche systématique de microfilaires dans notre Colonie paraît remonter à Brimont (1) qui, en 1909, examina, sans résultat positif d'ailleurs, des prélèvements nocturnes de sang de 17 transportés à Saint-Laurent-du-Maroni.

Après lui, Thézé (2) trouva, en 1916, chez 133 malades de l'Hospice, 37 fois des embryons de *W. bancrofti* et 3 fois ceux de *F. demarquayi*. Dans le même établissement, l'année suivante, E. Brémont et M. Léger (3) dépistèrent 58 porteurs de *W. bancrofti* sur 230 sujets, sans pouvoir déceler *F. demarquayi*. En 1920, M. Léger (4) continua son enquête sur 55 enfants, et en trouva 9 parasités par *W. bancrofti*, le pourcentage des positifs augmentant avec l'âge (de 10 o/o à 21,4 o/o). J. Tisseuil (5), chez les malades de l'Hospice, trouva le parasite en 1934 dans 24 o/o et, un an plus tard, dans 12 o/o des cas (sur des nombres d'examens très faibles : respectivement 47 et 20); sur 241 examens faits à l'Institut d'Hygiène, il obtint 18,6 o/o de résultats positifs. Il concluait : « Depuis 1917, l'infestation par la filaire a beaucoup régressé, puisque le pourcentage des parasités est passé de 27,37 à 18,6 en 1934 ».

Rappelons quelques taux de parasitisme par *W. bancrofti* dans les régions voisines de la Guyane française.

(*) Séance du 10 avril 1946.

M. Léger et R. Le Gallen (6) trouvent 15 o/o chez de jeunes recrues guadeloupéennes; F. Noc et L. Stévenel (7), 5,47 o/o en Martinique; Low (8), de 6 o/o (Saint-Vincent) à 32,8 o/o (Saint-Christophe) aux Antilles anglaises.

En Guyane anglaise, C. Romiti (9) relève 31,5 o/o de porteurs de *W. bancrofti* chez les Noirs des régions côtières, le taux étant plus élevé dans les villes que dans les districts ruraux; C. W. Daniels et H. Conyers (10), 15 o/o; K. S. Wise (11), 16 o/o; Grace et Grace, 23,1 o/o; F. G. Rose (12), 19,5 o/o chez les hommes, 23,3 o/o chez les femmes et 25 o/o chez les enfants des écoles de Georgetown.

En Guyane hollandaise, le pourcentage varierait, selon les classes sociales, de 3 à 60, selon Flu (13).

Au Brésil enfin, la plus récente enquête, portant sur 5.000 sujets, est celle de O. R. Causey et de ses collaborateurs (14), qui trouvent à Belem 10,8 o/o de porteurs de *W. bancrofti*.

*
* *

Depuis 1939, nous avons souvent rencontré des microfilaires sur les frottis qui nous étaient adressés pour recherche d'*hématozoaires*; à partir de 1944, nous avons commencé à faire une enquête systématique chez l'homme (*).

Pour tous les sujets dont il va être question, nous avons recherché les parasites dans le sang (goutte épaisse et frottis fixé) prélevé au doigt, à 15 heures d'une part, entre 21 heures et 22 heures d'autre part. D'après les observations de Causey, le nombre des microfilaires nocturnes dans le sang périphérique, relativement faible à 20 heures (53 pour les 6 malades dont il a examiné 20 mm³ de sang pour chacun), s'élève brusquement à 21 heures (134) et n'augmente que peu à minuit (167) et à 3 heures (172), pour retomber à 6 heures (53). Pour des raisons de commodité, nous avons choisi de faire nos prélèvements entre 21 et 22 heures; Causey fit les siens de 18 à 21 heures.

Les lames ont été colorées au Giemsa et les parasites examinés à faible grossissement d'abord, puis à l'objectif à immersion. Les mensurations ont été faites sur dessins à la chambre claire. Une formule leucocytaire a, en outre, été établie pour chaque sujet, en vue de déterminer le taux de l'éosinophilie et, le cas échéant, toute autre modification de la formule sous l'influence du parasitisme.

*
* *

(*) En septembre 1942 (*Publication nº 53 de l'I. P. de la Guyane*), nous avons décrit 28 microfilaires animales de Guyane française.

Les caractéristiques des embryons de *W. bancrofti* que nous avons rencontrés, établies sur mensuration de 70 parasites, sont les suivantes :

Périodicité nocturne ; courbure assez régulière ; gaine généralement longue et bien colorée en rose par le Giemsa ; cuticule striée ; noyaux somatiques petits et nombreux.

Dimensions (sans la gaine) en μ :

Goutte épaisse. Extrêmes : 161 à 305 de long sur 4 à 10 de large.
Moyennes : 246,3 sur 4,8.
Frottis fixé. Extrêmes : 165 à 278 de long sur 3 à 9 de large.
Moyennes : 215,8 sur 5,5.

Taches.

Tache céphalique.
— oblique à 16-28 o/o de la longueur, en moyenne à 18,5 o/o.
— en V à 23-41 o/o — — — 28,8 o/o.
— caudale à 71-92 o/o — — — 83,1 o/o.

Corps central (*). Commence à 35-58 o/o, en moyenne à 48 o/o.

Les dimensions sont donc un peu inférieures à celles qu'indiquent la plupart des auteurs, mais il est classique d'observer d'assez grandes variations dans un même frottis. D'ailleurs, Railliet et Henry ont identifié comme étant ceux de *W. bancrofti* des embryons de 169 μ de long, selon Hermann et Genevray (15), et F. Coutelen (16) pense que « ces différences de taille s'expliquent probablement par l'espace de temps qui s'est écoulé entre la ponte des embryons et l'époque à laquelle on les a recherchés dans le sang périphérique et examinés ».

Sur goutte épaisse, il nous paraît difficile de faire sans mensurations le diagnostic d'espèce, ni la gaine, ni le corps central n'étant souvent visibles. Nous avons retrouvé des préparations de sang de Guyanais étiquetées comme renfermant des embryons de *F. demarquayi* ou de *A. perstans* ; dans tous les cas, des examens plus approfondis et des mensurations nous ont montré qu'il s'agissait en réalité d'embryons de *W. bancrofti*.

Pas plus que Brimont, Léger et Tisseuil, nous n'avons donc rencontré chez les Guyanais les embryons de *F. demarquayi* trouvés par Thézé, ni ceux de *A. perstans* signalés par Low chez 50 o/o des Indiens de la grande forêt en Guyane anglaise et qui, d'après Brumpt (17), seraient, dans cette colonie, souvent associés à *F. ozzardi*.

*
* *

(*) Ou plutôt la vacuole qui le contient, selon F. Coutelen. *Ann. Parasitol.*, 1929, p. 410.

Grâce à l'amabilité de M. le Médecin-Colonel Nicolle, Chef du Service de Santé, de MM. les Docteurs Riviérez et Barrat, les Médecins-Capitaines Casile et Taillefer-Grimaldi, le Médecin-Lieutenant Rouayrenc, à qui nous adressons nos remerciements, nous avons pu examiner le sang de 683 sujets.

Sur ce total, 253 n'étaient pas créoles (111 Tirailleurs Sénégalais, 37 Arabes, 17 Asiatiques, 38 Européens) ; un seul Européen était porteur d'embryons de *W. bancrofti* ; nous ne tiendrons plus compte de ces 253 sujets.

Des 430 créoles restant (165 militaires, 54 malades de l'Hôpital Général, 137 malades de l'Hôpital-Hospice Saint-Denis, 66 enfants, 8 consultants de l'Institut Pasteur), 320 étaient du sexe masculin, 110 du sexe féminin.

Toutes les femmes étaient Guyanaises, ou pouvaient être considérées comme telles, étant en Guyane depuis une vingtaine d'années au minimum. Parmi les hommes, nous avons séparé 70 Martiniquais et 33 Guadeloupéens arrivés à Cayenne au mois de mars 1945 ; ceux d'entre eux qui étaient parasités s'étaient certainement infestés dans leur pays d'origine.

Les résultats enregistrés peuvent se résumer comme suit.

1° Selon l'origine :

Hommes								Femmes		Total	
Guyanais		Martiniquais		Guadeloupéens		Total		Guyanaises			
Nombre	+	Nombre	+	Nombre	+	Nombre	+	Nombre	+	Nombre	+
217	27	70	8	33	4	320	39	110	20	430	59
12,4 o/o		11,4 o/o		12,1 o/o		12,1 o/o		18,1 o/o		13,7 o/o	

2° Selon l'âge :

Ages	Hommes			Femmes			Total		
	Nombre	+	o/o	Nombre	+	o o	Nombre	+	o/o
De 6 à 20 ans. . .	53	3	5,6	20	3	15	73	6	8,2
De 21 à 30 ans . .	167	26	15,5	13	2	15,3	180	28	15
De 31 à 40 ans . .	29	2	6,8	18	4	22,2	47	6	12,7
De 41 à 50 ans . .	14	1	7,1	12	2	16,6	26	3	11,5
Au-dessus de 50 ans	57	7	12,2	47	9	19,1	104	16	15,3

Le plus jeune parasité était un garçon de 12 ans (Causey a trouvé des microfilaires chez un garçon de 2 ans) ; le plus âgé était une femme de 80 ans.

Nous constatons donc, comme Brémont et Léger, puis Tisseuil, un taux d'infestation plus élevé chez les femmes que chez les hommes, tandis que Causey ne trouve que peu de différences à Belem entre les deux sexes (11,5 chez les hommes et 12,3 chez les femmes).

Nous relevons le plus fort pourcentage de porteurs, chez les hommes, de 21 à 30 ans, et, chez les femmes, de 31 à 40 ans (mais le taux varie peu, chez celles-ci, avec l'âge).

Le pourcentage de parasités est sensiblement le même chez les Guadeloupéens (12,1) et les Martiniquais (11,4) que chez les Guyanais (12,4).

Nous trouvons donc un taux de porteurs, chez les Guadeloupéens, un peu inférieur à celui de M. Léger et R. Le Gallen (15 o/o), et, chez les Martiniquais, nettement supérieur à celui de Noc et Stévenel (5,47 o/o).

Chez les seuls Guyanais et Guyanaises, au nombre de 327, nous obtenons un taux de parasités de 14,3 o/o, inférieur à ceux qu'avaient trouvés nos prédécesseurs, et un peu supérieur à celui que Causey a calculé à Belem (10,8). L'infestation par la filaire semble bien en régression en Guyane.

Le pourcentage de parasités paraît d'autre part nettement plus faible dans les communes qu'à Cayenne ; en effet, sur 54 habitants des communes, nous ne trouvons que 3 fois des microfilaires, soit dans 5,5 o/o des cas, tandis qu'à Cayenne, sur 376 habitants, 56, soit 14,9 o/o, se sont montrés positifs. Ces pourcentages sont d'ailleurs confirmés lorsque l'on compare entre eux des groupes d'enfants d'âges analogues : 51 enfants des communes sont parasités dans la proportion de 5,8 o/o, et 21 enfants de Cayenne dans celle de 14 o/o (M. Léger trouvait à Cayenne 16,25 o/o d'enfants parasités, sur un total de 55 examinés).

*
* *

L'accord n'est pas réalisé sur l'action pathogène de *W. bancrofti*, notamment quant à l'éléphantiasis des pays chauds. Les opinions les plus contradictoires peuvent être relevées sous la plume du même auteur à quelques pages d'intervalle, comme des résultats tout à fait opposés ont été enregistrés quant à la fréquence des microfilaires nocturnes dans le sang des malades atteints d'éléphantiasis ou de lymphangite endémique des pays chauds.

Pour Manson, et les auteurs anglo-saxons en général depuis ses travaux, l'éléphantiasis est d'origine filarienne ; pour Le Dantec (18),

il est d'origine microbienne ; pour tous deux, la lymphangite fait partie intégrante de l'éléphantiasis ; pour Dufougeré, il y aurait, d'une part la lymphangite, d'étiologie microbienne, et d'autre part l'éléphantiasis, d'origine mixte, microbienne et filarienne.

La question est bien difficile à envisager dans son ensemble ; nous allons examiner successivement les rapports de :

1° la filariose à *W. bancrofti* avec la lymphangite endémique des pays chauds ;

2° la filariose à *W. bancrofti* avec l'éléphantiasis des pays chauds ;

3° la lymphangite endémique avec l'éléphantiasis des pays chauds.

Filariose à *W. bancrofti* et lymphangite tropicale.

Brémont et Léger trouvent les 18 lymphangitiques qu'ils ont examinés parasités par *W. bancrofti*, mais Noc et Stévenel (sur 14 malades), Marchoux (19) (sur 8 malades) et Sicé (20) (sur 3 malades), par contre, ne trouvent aucune fois des embryons de filaires. Entre ces résultats opposés, citons ceux de O'Connor et Burke (21) (2 filariens sur 31 lymphangitiques pour chacun desquels ils ont examiné 20 cm³. de sang prélevé la nuit) et ceux de Tisseuil (3 filariés sur 15 lymphangitiques).

Quant à nous, sur les 430 sujets examinés, 31 (7,2 0/0) étaient des lymphangitiques anciens ou récents, dont 6 étaient parasités par *W. bancrofti* (19 0/0).

En rassemblant les résultats ci-dessus, nous relevons 29 filariens sur 120 lymphangitiques, soit une proportion de résultats positifs de 24 0/0, dans laquelle les chiffres de Brémont et Léger jouent un grand rôle, étant donnés les faibles totaux obtenus. Cette moyenne montre, en tous cas, que les chiffres que nous avons trouvés chez nos lymphangitiques n'ont rien d'extraordinaire et peuvent être comparés avec fruit à ceux que nous avons obtenus chez les non-lymphangitiques, examinés d'ailleurs exactement dans les mêmes conditions.

Sur 399 sujets non atteints de lymphangite endémique, nous avons trouvé 52 fois des embryons de *W. bancrofti* (13 0/0).

La différence entre les pourcentages obtenus (19 et 13 0/0) ne dépasse certainement pas les limites normales des variations statistiques, étant donnés les chiffres relativement faibles au moyen desquels ils ont été établis.

L'adénolymphocèle est considéré classiquement comme résultant de l'action pathogène de *W. bancrofti* ; nous n'en avons observé que 3 cas chez nos 430 sujets, mais chaque fois nous avons décelé

des microfilaires nocturnes, ce qui confirme l'étiologie filarienne.

Nous ne voyons pas pourquoi le raisonnement serait conduit de façon différente pour la lymphangite endémique des pays chauds. Or, nous trouvons pratiquement le même pourcentage de filariens chez les lymphangitiques et chez les non-lymphangitiques; nous ne pouvons en conséquence conclure qu'en défaveur de l'étiologie filarienne de la lymphangite tropicale.

Quelle est donc son étiologie?

Au point de vue clinique, comme nous l'avons déjà souligné (*Rapports de l'I. P. de la Guyane*, 1942 et 1943), la crise lymphangitique « sent » l'infection microbienne et non la parasitose : début brutal, fièvre élevée, signes locaux d'inflammation, signes généraux d'infection, complications suppurées fréquentes (nous avons observé un malade qui fit une pleurésie à streptocoques comme complication d'une poussée de lymphangite endémique), grande efficacité de la thérapeutique par le rubiazol et les autres sulfamidés dans les crises franches (22). Du point de vue des examens de laboratoire, on peut noter en faveur de l'étiologie microbienne : la polynucléose de la formule (avec, en plus, contre l'étiologie filarienne, l'absence d'éosinophilie, en dehors de toute autre parasitose évidemment) et l'isolement fréquent, des complications suppurées, de streptocoques hémolytiques du groupe A de Lancefield, pathogènes pour l'homme (23).

L'étiologie microbienne se ramène donc en réalité à une étiologie streptococcique. Le Dantec avait accusé un « dermocoque », Dufougeré un « lymphocoque », qui ont été ensuite groupés sous le nom de « dermolymphocoque ». Il y a quelques années, étudiant des streptocoques isolés en Guadeloupe de lymphangites endémiques, nous avons constaté que ces streptocoques hémolytiques prenaient facilement la phase « mucoïde » dans leurs cultures et qu'ils ressemblaient alors beaucoup au « dermolymphocoque ». Ce dernier pouvait être un streptocoque hémolytique analogue à ceux que nous avons étudiés (23).

L'étiologie streptococcique est aussi passible d'objections.

On peut admettre que les germes, une fois dans les voies lymphatiques, reprennent de temps à autre leur virulence sous des influences diverses : diminution des défenses générales de l'organisme (immunité antimicrobienne ou antitoxique), petits traumatismes ou petites infections locales (si la crise de lymphangite peut débuter par l'adénite, elle peut souvent aussi être apparemment déclenchée par une petite excoriation cutanée dans la région atteinte).

Mais pourquoi la lymphangite endémique ne serait-elle pas aussi répandue que les streptocoques? Il y a évidemment streptocoques et streptocoques (que l'on ne cherche souvent pas à distinguer les

uns des autres malgré des caractères différentiels marqués), mais ceux du groupe A de Lancefield eux-mêmes sont très répandus, bien plus que la lymphangite tropicale. On peut remarquer cependant que certaines affections, fréquentes en pays tempérés, sont très rares ou inconnues en pays chauds ; dans le cas particulier de la scarlatine, ceci n'a pas paru être un argument définitif en faveur de leur opinion aux adversaires de l'étiologie streptococcique de cette affection.

Ajoutons que, sous les climats chauds, les lésions cutanées pouvant servir de porte d'entrée microbienne sont indiscutablement bien plus fréquentes que sous les climats tempérés (lésions de grattage, piqûres de moustiques, etc...) ; ceci n'explique évidemment pas que la lymphangite endémique soit plus spécialement localisée à certaines régions chaudes.

En 1942, nous avons recherché si la réaction de Dick ne pouvait donner d'indications au sujet de l'étiologie de la lymphangite endémique tropicale. 204 intradermo-réactions ont été pratiquées à l'aide de la toxine streptococcique n° 165 (Dochez N. Y. 5) ; 16 o/o des sujet ayant eu des crises de lymphangite et 11 o/o de ceux n'en ayant jamais présenté réagissaient positivement ; tous les malades « en crise » de lymphangite (au nombre de 4) et tous les éléphantiasiques (au nombre de 10) avaient une réaction de Dick négative ; ne réagissant pas à 9 cutidoses de Dick, ils étaient relativement immunisés contre la toxine 165. 16 o/o et 11 o o sont des pourcentages qui ne se différencient pas suffisamment entre eux, étant donné le nombre total des examens pratiqués. Comment interpréter ces faits ?

L'immunité antitoxique constatée pendant la « crise » de lymphangite peut disparaître plus ou moins rapidement ensuite et permettre aux germes restés à l'état de vie latente dans les voies lymphatiques de manifester leur virulence, d'où déclenchement de la nouvelle crise.

Ce qui se passe dans la lymphangite endémique des pays chauds ne peut-il être comparé à ce que l'on observe dans les staphylococcies cutanées et leur traitement par l'anatoxine ? Nous écrivions à ce sujet .

« Pour expliquer l'action thérapeutique indiscutable de l'anatoxine staphylococcique dans les affections à staphylocoques, Ramon pense qu'une immunité antitoxique insuffisante laisse libre un supplément de toxine gênant la phagocytose qui redevient active (et entraîne la guérison) lorsqu'une immunité antitoxique plus marquée neutralise mieux la toxine libre.

« L'immunité antimicrobienne (aussi bien locale que générale) étant difficile à obtenir contre les streptocoques, mauvais antigènes,

il ne serait donc pas illogique de chercher à produire chez les lymphangitiques un renforcement de leur immunité contre les principales toxines des streptocoques du groupe A de Lancefield » (*).

Ramon, d'autre part, montra que, afin que de bons résultats fussent enregistrés par l'anatoxithérapie staphylococcique, il était absolument primordial de sélectionner les souches microbiennes et d'obtenir des toxines très actives ; la transformation en anatoxines de mauvaises toxines serait pour lui la raison des mauvais résultats enregistrés dans certains pays étrangers. Il est bien plus difficile encore d'obtenir de bonnes toxines streptococciques et de les doser, donc de préparer de véritables anatoxines streptococciques, aussi nous sommes-nous rabattus sur la vaccination antitoxique à l'aide de cutidoses de la toxine n° 165 Dochez N. Y. 5 qui nous avait servi à pratiquer nos réactions de Dick. Les quelques essais tentés nous ont paru nettement plus favorables que la vaccination antistreptococcique, qui n'a pas réalisé les espoirs mis en elle.

En conclusion, nous estimons que la recherche des microfilaires nocturnes chez les malades atteints de lymphangite endémique des pays chauds infirme l'étiologie filarienne de cette affection, qui comporte par contre un élément infectieux primordial, aussi adoptons-nous l'étiologie streptococcique de la lymphangite endémique.

Filariose à *W. bancrofti* et éléphantiasis des pays chauds.

Depuis les travaux de Manson, il est généralement admis, notamment par les auteurs de langue anglaise, que l'éléphantiasis est dû à l'action pathogène directe de *W. bancrofti*. Manson s'est appuyé sur une série de faits, dont les plus importants eux-mêmes sont discutables. Il admet entre autres que les répartitions géographiques de l'éléphantiasis et de la filariose à *W. bancrofti* sont superposables ; or, on a signalé des régions où cette filariose est fréquente et l'éléphantiasis absent (Queensland en Australie, d'après Croll, rapporté par Brumpt) ; il y a aussi des régions où l'éléphantiasis existe sans *W. bancrofti*, ou ne serait pas causé par cette filaire (éléphantiasis du Haut-Oubangui — Ouzilleau — et du Soudan

(*) E. Montestruc, à la Martinique, a adopté ces idées (*Publication n° 4 de l'I. P. de la Martinique*, 1944) : « Devant ces résultats, il était donc logique de penser à une immunité antitoxique comparable à celle obtenue par Ramon, dans les affections à staphylocoques, à l'aide de l'anatoxine staphylococcique. On sait que, pour Ramon, les excellents résultats obtenus sont dus à la neutralisation totale de la toxine libre permettant une phagocytose plus intense ».

anglo-égyptien — Bryant — rapporté à l'action pathogène de *O. volvulus*; éléphantiasis du Cameroun, rapporté par Rousseau à *A. perstans* ou à *F. loa*; éléphantiasis des Indes néerlandaises, rapporté à *F. malayi*; sans oublier l'éléphantiasis *nostras*, microbien, rare il est vrai).

Manson signale aussi que des lymphangites analogues à celles de l'éléphantiasis se retrouvent fréquemment dans d'autres affections indiscutablement d'origine filarienne; mais beaucoup d'auteurs ont fait des constatations opposées : Noc et Stévenel par exemple, et nous-mêmes, notamment dans des cas d'adénolymphocèle ou de chylurie (qui est rare, mais existe en Guyane).

Un fait pouvait, *a priori*, paraître plaider contre l'origine filarienne de l'éléphantiasis : pour Manson et la plupart des auteurs, on rencontre rarement des embryons de *W. bancrofti* dans le sang des éléphantiasiques, ou en tous cas bien moins fréquemment chez ces derniers que chez les sujets indemnes d'éléphantiasis. Une explication ingénieuse a fait, au contraire, trouver là un témoignage de l'action pathogène de la filaire : c'est la mort des filaires adultes (O'Connor) qui fait obstacle à la circulation lymphatique et cause par là l'éléphantiasis; ou bien, la filaire devient (sous quelle influence?) ovipare au lieu de rester larvipare et les œufs, bien plus gros que les embryons, bloquent la circulation lymphatique. Comme quoi, somme toute, l'absence de microfilaires prouve le rôle de filaires adultes. Sans compter que ces deux explications se contredisent tant soit peu, il reste à démontrer qu'elles sont exactes et non seulement ingénieuses.

Nous avons vu qu'on admet en général qu'il est rare de rencontrer des microfilaires nocturnes chez les éléphantiasiques. Souvent, les chiffres fournis sont bien faibles pour que l'on puisse obtenir des pourcentages de réelle valeur; souvent aussi, on ne donne pas de précisions suffisantes sur la classification médicale des sujets examinés (sains, lymphangitiques, éléphantiasiques, présentant des manifestations cliniques d'origine indiscutablement filarienne).

En Guyane, nous ne relevons au sujet des rapports de l'éléphantiasis avec la filariose à *W. bancrofti* que les chiffres suivants : 1 éléphantiasique sur 9 (11 0/0) ayant des microfilaires nocturnes dans le sang (Brémont et Léger, qui trouvent 27,37 0/0 de parasités dans la population générale); 5 éléphantiasiques sur 20 (25 0/0) trouvés filariens (Tisseuil qui, dans la population générale, ne trouve qu'un pourcentage de 18,6).

Dans notre statistique, sur 430 sujets, nous avons 20 éléphantiasiques; 3 d'entre eux sont porteurs de microfilaires nocturnes

(15 o/o); chez les 410 sujets non éléphantiasiques, nous trouvons 56 fois des embryons de *W. bancrofti* (13,6 o/o).

Des chiffres fournis par Causey et ses collaborateurs (5.000 personnes examinées à Belem), nous pouvons trouver que, sur 4.936 sujets non éléphantiasiques, il y a 535 porteurs de microfilaires nocturnes (10,8 o/o) et que, sur 64 éléphantiasiques, il y a 6 porteurs de ces mêmes microfilaires (9,4 o/o).

D'autre part, les pourcentages d'éléphantiasiques chez les porteurs et chez les non-porteurs d'embryons de *W. bancrofti* sont pratiquement identiques. Nous trouvons à Cayenne, sur 430 personnes examinées dans la population générale, 20 éléphantiasiques (4,6 o/o); sur 371 personnes ne présentant pas de microfilaires nocturnes dans le sang, 17 éléphantiasiques (4,6 o/o) et, sur 59 porteurs d'embryons de *W. bancrofti*, 3 atteints d'éléphantiasis (5 o/o).

A l'aide des chiffres de Causey, on peut calculer que, à Belem, sur 4.459 personnes non parasitées par *W. bancrofti*, 58 (1,3 o/o) sont éléphantiasiques et que, sur 541 personnes ayant des microfilaires nocturnes dans le sang, il y en a 6 (1,1 o/o) qui sont atteintes d'éléphantiasis.

On voit donc que, à Cayenne comme à Belem, on trouve aussi fréquemment les embryons de *W. bancrofti* chez les éléphantiasiques que chez les personnes non atteintes d'éléphantiasis. Ceci ne peut être considéré comme favorable à l'étiologie filarienne de cette affection, et s'oppose aux notions classiques comme à l'explication du déclenchement de l'éléphantiasis par les filaires mortes ou les œufs de *W. bancrofti* encombrant les voies lymphatiques.

Les rapports numériques entre la fréquence des microfilaires et celle de l'éléphantiasis donnent des chiffres concordant avec ceux qui sont classiques : « ... sur 100 porteurs de microfilaires, 2 à 5 risquent de devenir éléphantiasiques » (Brumpt), mais nous ne pouvons y voir un fait à l'appui des vues de Manson, puisqu'on pourrait en dire autant pour les non-filariés. Tout se passe en somme comme si, entre la présence ou l'absence de microfilaires nocturnes d'une part, et la présence ou l'absence de l'éléphantiasis des pays chauds d'autre part, en pays d'endémie, il n'y avait autre chose que simple coïncidence.

Nous avons cité à l'appui de ceci les chiffres de Causey et de ses collaborateurs ; nous devons dire qu'ils ne s'en sont pas servi comme nous et qu'ils n'ont pas envisagé la question de ce point de vue ; pour eux, un éléphantiasique sans microfilaires dans le sang est un filarien : « ... the cases of elephantiasis not showing microfilariæ are included as true cases of filariasis, which no doubt they are in this endemic region ... »

L'origine microbienne de l'éléphantiasis a été défendue surtout par Le Dantec, pour qui éléphantiasis et lymphangite ne font qu'une seule maladie ; nous allons maintenant envisager cette question.

Eléphantiasis et lymphangite endémique des pays chauds.

En général, la lymphangite tropicale n'est pas séparée de l'éléphantiasis, que ce soit par les défenseurs de l'étiologie filarienne (Manson) ou par ceux de l'étiologie microbienne (Le Dantec). Pour Dufougeré, l'éléphantiasis serait le résultat d'une infestation primaire par une filaire et d'une infection microbienne surajoutée. D'après Le Dantec, Manson lui-même a envisagé une certaine action du « facteur inflammatoire qui cause les poussées de lymphangite ». O'Connor, défenseur de l'origine filarienne pure, explique les poussées lymphangitiques comme des phénomènes allergiques dus à la résorption de substances toxiques que libéreraient les filaires mortes ; il paraît bien difficile d'expliquer ainsi les crises périodiques séparées par de faibles intervalles de temps que l'on voit chez certains malades depuis des années.

Il faut admettre que, en règle générale, les éléphantiasiques présentent ou ont présenté des crises de lymphangite endémique, et que celles-ci ont bien souvent pour résultat (au moins apparent) le développement de l'éléphantiasis. Cependant, il n'est pas rare de rencontrer des éléphantiasiques qui n'ont jamais eu de lymphangite classique ; dans ces cas, l'éléphantiasis a pu se développer autour d'un ulcère chronique, point de départ manifeste d'une infection microbienne ; il ne faut pas omettre non plus les cas d'éléphantiasis *nostras* indiscutablement microbien (érysipèle à répétition). Ce n'est, ni la filariose à *W. bancrofti*, ni même la « lymphangite endémique », qui peuvent grouper ces formes apparemment diverses de l'éléphantiasis ; seule peut le faire une infection microbienne chronique, vraisemblablement streptococcique.

La lymphangite endémique des pays chauds, avec sa localisation au système lymphatique d'une région et ses crises récidivantes, paraît être l'infection de choix pouvant déclencher le développement de l'éléphantiasis dans la région intéressée.

Mais il n'est pas rare de rencontrer des lymphangitiques, même ayant des poussées très rapprochées, ne présentant pas de lésions éléphantiasiques. La lymphangite endémique n'entraîne donc pas obligatoirement celles-ci ; si elle le fait plus souvent que les ulcères chroniques par exemple, c'est justement en raison de ses propres particularités.

Nous avons vu que Dufougeré pensait que l'étiologie de l'éléphantiasis était mixte : filarienne et microbienne. Sur nos 430 sujets, 6 éléphantiasiques présentaient des poussées lymphangitiques actuelles ; deux d'entre eux avaient des microfilaires nocturnes dans le sang ; le petit nombre de cas observés ne nous permet pas de tirer des conclusions à ce sujet ; d'ailleurs, on ne retrouve pas dans la bibliographie que les éléphantiasiques ayant encore des poussées lymphangitiques aient plus souvent des embryons de *W. bancrofti* dans le sang que les autres éléphantiasiques ou que les autres lymphangitiques.

Pour Le Dantec, le « dermolymphocoque » ne donne expérimentalement d'érysipèle chez le lapin que lorsqu'il est inoculé en même temps qu'un streptocoque, et la répétition d'accès identiques dans la même région (oreille) produit un éléphantiasis. Étudiant le pouvoir pathogène expérimental de souches de streptocoques du groupe A de Lancefield, nous avons constaté que, par des réinjections locales dans l'oreille de cultures de ces germes (et même par des réinjections intraveineuses dans l'oreille opposée), on arrive à déclencher de véritables crises de lymphangite (avec adénite « crue ») et que, au bout d'une quinzaine d'injections, l'examen anatomo-pathologique de l'oreille préparée montre une sclérose du derme (23).

Il nous paraît donc que ce qui rattache la lymphangite endémique à l'éléphantiasis, c'est l'infection streptococcique chronique. L'éléphantiasis est une complication fréquente de la lymphangite récidivante tropicale, mais tous deux peuvent évoluer indépendamment l'un de l'autre. La lymphangite tropicale ne doit pas être considérée simplement comme une « poussée d'éléphantiasis », mais mérite la place d'affection bien individualisée.

Conclusions

Nous avons recherché les microfilaires de *W. bancrofti* chez 683 personnes en Guyane française, sur frottis et gouttes épaisses de sang prélevé entre 21 et 22 heures.

Sur 430 Créoles, nous avons trouvé 59 porteurs de microfilaires nocturnes (13,7 o/o).

Parmi eux, 70 Martiniquais avaient un taux d'infestation de 11,4 o/o (plus élevé que celui de 5,47 o/o trouvé par Noc et Stévenel) et 33 Guadeloupéens, un taux de 12,1 o/o (moins élevé que celui de 15 o/o relevé par Léger et Le Gallen).

Chez 327 originaires de la Guyane, nous avons trouvé les microfilaires nocturnes dans la proportion de 1,3 o/o, inférieure à celles

trouvées précédemment (Léger, 27,37 o/o ; Tisseuil, 18,6 o/o). Chez les hommes, le pourcentage est de 18,1 o/o, chez les femmes de 12,4 o/o. Le taux d'infestation varie avec l'âge ; il est maximum de 21 à 30 ans ; il est plus faible dans les communes rurales (5,5 o/o) qu'à Cayenne (14,9 o/o).

Les embryons de *W. bancrofti* ont été trouvés dans les mêmes proportions, pratiquement, chez les personnes atteintes de lymphangite endémique des pays chauds et chez celles qui ne sont pas atteintes de cette affection.

Il ne nous est pas possible d'admettre l'étiologie filarienne de la lymphangite tropicale ; la prédominance du rôle du facteur microbien est évidente ; nous adoptons l'origine streptococcique de la lymphangite endémique des pays chauds.

Classiquement, il est admis que l'on ne trouve pas, ou peu, de microfilaires nocturnes dans les cas d'éléphantiasis (rôle des filaires adultes mortes ou des œufs de ces filaires). Nous avons trouvé autant d'embryons de *W. bancrofti*, pratiquement, chez les éléphantiasiques (15 o/o) que chez les non-éléphantiasiques (13,6 o/o) ; de même, nous avons relevé autant d'éléphantiasiques chez les filariés (5 o/o) que chez les non-filariés (4,6 o/o). Les chiffres du travail de Causey et de ses collaborateurs (enquête sur 5.000 personnes à Belem, Brésil) permettent de faire les mêmes constatations. Tout se passe en somme comme si, entre la présence ou l'absence de microfilaires nocturnes d'une part, et la présence ou l'absence d'éléphantiasis d'autre part, en pays d'endémie, il n'y avait autre chose que simple coïncidence.

Il y a des cas d'éléphantiasis sans lymphangite tropicale typique, comme des cas de lymphangite tropicale sans éléphantiasis. Il nous paraît que ce qui rattache la lymphangite endémique et l'éléphantiasis, c'est l'infection streptococcique chronique.

La lymphangite tropicale ne doit pas être considérée seulement comme une « poussée d'éléphantiasis », mais mérite la place d'affection bien individualisée.

Institut Pasteur de la Guyane française.

Bibliographie

1. Brimont (E.). — *Ann. Hyg. et Méd. Col.*, 1910, p. 203.
2. Thézé (J.). — Pathologie de la Guyane française. VI. Filarioses. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1916, p. 464.
3. Brémont (E.) et Léger (M.). — La filariose de Bancroft à la Guyane française. *Ibid.*, 1917, p. 896.
4. Léger (M.). — Remarques hématologiques et cliniques sur la filariose de Bancroft à la Guyane française. *Ibid.*, 1920, p. 248.

5. Tisseuil (J.). — Filaire de Bancroft en Guyane. *Ibid.*, 1936, p. 47.
6. Léger (M.) et Le Gallen (R.). — Fréquence de *Filaria bancrofti* chez des sujets de la Guadeloupe. *Ibid.*, 1914, p. 125.
7. Noc (F.) et Stévenel (L.). — Filariose, lymphangite et éléphantiasis à la Martinique. *Ibid.*, 1913, p. 663.
8. Low. — *Jl. of Trop. Med. and Hyg.*, 1908, p. 50.
9. Romiti (C.). — Filariasis in British Guiana. *Brit. Guiana Med. Annual*, 1936, p. 63.
10. Daniels (C. W.) et Conyers (H.). — *Brit. Guiana Med. Annual*, 1896, p. 42.
11. Wise (K. S.). — *Ibid.*, 1908, p. 47.
12. Rose (F. G.). — Filariasis in British Guiana. *Brit. Med. Jl*, 1920, p. 937.
13. Flu (P. C.). — *Filariaonderzoek in Suriname*, 1911.
14. Causey (O R.), Deane (M. P.), da Costa (O.) and Deane (L. M.). — Studies on the incidence and transmission of Filaria, Wuchereria bancrofti, in Belem, Brazil. *Am. Jl of Hyg.*, March. 1945, **41** (2), p. 143.
15. Herrmann (R.) et Genevray (J.). — Filariose chez un Européen en Nouvelle-Calédonie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1925, p. 651.
16. Coutelen (F.). — Essai de culture *in vitro* de microfilaires de Bancroft. *Ann. Parasitologie*, 1929, p. 399.
17. Brumpt (E.). — *Précis de parasitologie*, Masson et Cie, Paris, 1936.
18. Le Dantec (A.). — *Précis de pathologie exotique*, Doin, Paris, 1929.
19. Marchoux (M.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1913, p. 667.
20. Sicé (A). — Notes sur la lymphangite endémique dans le Sud de Madagascar. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1927, p. 422.
21. O'Connor (F. W.) et Burke (G. R.). — Lymphangitis and Filariasis in Porto-Rico. *Am. Jl of Trop. Med.*, 1929, **9** (3), p. 143.
22. Floch (H.). — Le traitement de la lymphangite endémique des pays chauds par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936, p. 165.
23. Floch (H.). — Etude de souches de Streptocoques isolés de cas de lymphangite endémique des pays chauds. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, p. 888.

DÉPÔT LÉGAL : 1947, 2e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 508, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS BARNÉOUD FRÈRES ET Cie, IMPRIMEURS (31.0566). LAVAL, N° 650. — 4-1947.

OUVRAGES, MONOGRAPHIES ET PUBLICATIONS DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

Le paludisme en Haïti, *Revue du paludisme et de médecine tropicale*, nos 17-18, 1945, pp. 113-115.

La paludrine, *Revue du paludisme et de médecine tropicale*, no 21, 1945, pp. 177-180.

Archives de l'Institut Pasteur du Maroc.

1945, Tome III, Cahier 5.

Blanc (G.) et Baltazard (M.). — Recherches sur le mode de transmission naturelle de la peste bubonique et septicémique, pp. 173-349, 10 pl., 1 carte.

Baltazard (M.). — Documents sur la peste, pp. 349-355, 4 pl.

Sanguy (C.). — Rapport sur l'épidémie de peste survenue à Casablanca en 1944, pp. 355-381.

Tome III, Cahier 6.

Joyeux (Ch.) et Gaud (J.). — Recherches helminthologiques marocaines *(suite)*. Etudes sur la pneumonie vermineuse, pp. 383-458.

Rapport sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur du Maroc.

Année 1945.

Virus exanthématiques. Parasitologie. Peste. Morve. Anémie infectieuse des équidés; passages accélérés du virus par un organisme sensible. Applications pratiques.

Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane française et du territoire de l'Inini, pendant l'année 1945.

Publications de l'Institut Pasteur de la Guyane française et du territoire de l'Inini.

Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Description de *Culex* nouveaux de la Guyane française. *Culex (Melanoconion) cauchensis* n. sp.; *Culex (Melanoconion) cayennensis* n. sp.
(Publication no 112, septembre 1945).

Floch (H.) et Taillefer-Grimaldi (J.). — Tétanos et injections de quinine.
(Publication no 113, septembre 1945).

Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Description de *Culex* nouveaux de la Guyane française (II) : *Culex (Melanoconion) cavernicolus* n. sp.; *Culex (Melanoconion) equinoxialis* n. sp.
(Publication no 114, octobre 1945).

Floch (H.) et Lajudie (P. de). — Traitement pratique du pian par la pénicilline en suspension dans l'huile d'olive.
(Publication n° 115, octobre 1945).

Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Description d'une nouvelle espèce d'anophèle : *A. (Stethomyia) canorii*.
(Publication n° 116, octobre 1945).

Floch (H.) et Lajudie (P. de). — Recherches sur la trypanosomiase humaine américaine en Guyane française. *Rhodnius prolixus* et *Rhodnius pictipes* vecteurs naturels de choix de *S. cruzi*.
(Publication n° 117, novembre 1945).

Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Ixodidés de la Guadeloupe. Présence de *Dermacentor nitens* Neumann, 1897.
(Publication n° 118, décembre 1945).

Floch (H.) et Lajudie (P. de). — Sur les bilharzioses en Guyane française.
(Publication n° 119, décembre 1945).

Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Description de *Culex* nouveaux de la Guyane française (III) : *Culex (Melanoconion) rabanicolus* n. sp.; *Culex (Melanoconion) rorotæns*is n. sp.
(Publication n° 120, janvier 1946).

Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Description de *Culex* nouveaux de la Guyane française (IV) : *Culex (Melanoconion) punctiscapularis* n. sp.
(Publication n° 122, février 1946).

Floch (H.) et Lajudie (P. de). — Sur la syphilis en Guyane française.
(Publication n° 123, mars 1946).

Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Sur la validité des espèces *A. ininii* et *A. sancti-elii* Senevet et Abonnenc, 1938.
(Publication n° 124, avril 1946).

Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Sur *A. nunez-tovari* et *A. pessoai* en Guyane française. Table d'identification des *Nyssorhynchus* guyanais.
(Publication n° 126, mai 1946).

Floch (H.) et Lajudie (P. de). — Etude des propriétés insecticides de plantes guyanaises.
(Publication n° 127, mai 1946).

Floch (H.) et Lajudie (P. de). — Etude des propriétés insecticides de la graine de *Mammea americana* L.
(Publication n° 128, mai 1946).

Floch (H.), Taillefer-Grimaldi (J.) et Lajudie (P. de). — Sur la leptospirose ictéro-hémorragique à Cayenne.
(Publication n° 129, juin 1946).

Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Simulidés de la Guadeloupe : *S. antillarum* Jennings et *S. tarsale* Williston.
(Publication n° 130, juillet 1946).

Floch (H.) et Lajudie (P. de). — Sur la lèpre en Guyane française. I. Généralités. Répartition par âge. Dépistage. Contamination.
(Publication n° 131, juillet 1946).

Floch (H.) et Lajudie (P. de). — Poissons larvivores de la Guyane française.
(Publication n° 132, août 1946).

Floch (H.) et Lajudie (P. de). — Sur la lèpre en Guyane française. II. Incubation. Symptôme initial. Formes cliniques. Diagnostic. Evolution et pronostic. Syphilis et lèpre. Cause des décès.
(Publication n° 133, août 1946).

Floch (H.) et Lajudie (P. de). — Pseudo-myase rampante en Guyane française.
(Publication n° 134, septembre 1946).
Floch (H.) et Lajudie (P. de). — Sur la lèpre en Guyane française. III. Influence du traitement par l'huile de Chaulmoogra.
(Publication n° 133, août 1946).

Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences médicales, Bâle.

Miescher (G.), Zehender (F.), Schönberg (A.) et Almasy. — Recherches complémentaires concernant le cancer déterminé par le benzopyrène (Weitere Untersuchungen über den Benzpyrenkrebs), pp. 151-176.

1946, II, n° 2.

Uelinger (E.) et Zoolinger (R.). — Signification clinique des lésions vasculaires dans la silicose (Die klinische Bedeutung der Silikotischen gefäszschädigung), pp. 176-184.
Gigon (A.) et Musfeld (W.). — L'électro-encéphalographie et les hormones (Elektroencephalographie und Hormone), pp. 184-193.
Uelinger (E.), Krupski (A.), Almasy (F.) et Ulrich (H.). — L'anatomie pathologique des lésions du squelette dans la trichophagie des bovidés (Die pathologische Anatomie der Skelettveränderungen bei der Lecksucht des Rindes), pp. 201-209.

C. R. des séances de l'Académie des Sciences Coloniales.

Bouet (Dr). — Au sujet de la note du Dr Muraz sur le *Strophantus gratus* en A. O. F., pp. 64-70, 1946, n° 1, séance du 18 janvier 1946.
Girard (Dr G.). — Perspective américaine : la disparition de l'endémie palustre dans un délai de 50 ans, pp. 309-326, n° 6, séance du 5 juillet 1946.
François (Gouv. des Colonies). — De Madagascar: Situation économique et évolution politique, pp. 461-481, 1946, n° 8, séance du 18 octobre 1946.

Tome XL 1947 Nos 3-4

Exd

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

INST. ENT. LIBRARY
22 JUL 1947
Eu 59

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

SÉANCES DES 12 MARS ET 9 AVRIL 1947

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VIe)

Les Bulletins de la Société de Pathologie exotique paraissent normalement 10 fois par an, 3 semaines après chaque séance qui a lieu le 2e mercredi du mois.

PRIX DE L'ABONNEMENT : France, Colonies, 400 fr.; Etranger, 450 fr.

SOMMAIRE DES NUMÉROS 3-4

SÉANCES DES 12 MARS ET 9 AVRIL 1947

PRÉSIDENCE DE M. A. SICÉ

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 65

ALLOCUTION DU PRÉSIDENT 67

NÉCROLOGIE 69

COMMUNICATIONS 72

BRISOU (J.). — Diagnostic du typhus historique par réaction de fixation du complément 72

VAISMAN (A.). — L'atténuation de l'infection trypanosomique expérimentale chez la souris, par le *Spirochæta duttoni* 74

BALTAZARD (M.). — Identification des spirochètes récurrents. Individualité de l'espèce *Spirochæta recurrentis*. 77

ANSARI (N.). — Leishmaniose expérimentale à *L. tropica* chez la souris 82

MORENAS (L.). — Fistules à distance et indurations fessières. Séquelles de bilharziose intestinale . . . 86

HARANT (H.), GIROUX (J.) et BRAUN-BLANQUET (Mlle M.). — Petite épidémie familiale de tœniasis à *Hymenolepis* 89

DELPY (L. P.). — Présence en Iran d'*Ornithodorus erraticus* (Lucas 1849) 90

PAVLOV (P.). — Les tiques en Bulgarie et leurs hôtes vecteurs 95

MÉMOIRES 98

RAYNAL (J. H.). — Le dépistage du typhus exanthématique dans la population murine de Chang-Haï. . 98

BAHRAMI (A.). — Un colorant de remplacement du Giemsa 110

DURIEUX (C.), BOIRON (H.) et KŒRBER (R.). — Sur l'existence d'un réservoir de virus amaril animal en Afrique 111

BOIRON (H.) et KŒRBER (R.). — Contribution à l'étude de la bilharziose urinaire en Afrique occidentale française 118

GEYER (A.). — Aperçu sur la fréquence et les modalités du cancer en A. O. F. 125

SOMMAIRE DES PÉRIODIQUES DE PATHOLOGIE EXOTIQUE XVII